

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

1974

dr. Kalaus György

Vizsgálatok a vinkamin vazanalogonjai körében.

/A racém vinkaminsav-etil-észter és a racém 14-epivinkaminsav-etil-észter totálszintézise./

Kandidátusi értekezés.

Irta

dr. Kalaus György

Készült a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén

Budapest, 1974. május.

Köszönettel tartozom Dr. Szántay Csaba akadémikusnak a munkám során nyújtott sokoldalú támogatásáért. Külön szeretném kiemelni Dr. Szabó Lajos kandidátus odaadó segítségét, a disszertáció elkészítésének minden fázisában nyújtott kritikai tevékenységét.

Hálával tartozom Győry Péter okl. vegyészmérnöknek a preparatív munkában, továbbá a disszertáció összeállításában nyújtott igen értékes segítségéért.

A mikroanalitikai munkák elvégzéséért, valamint az ultraibolya szinképek felvételéért Dr. Balogh Lászlóné tudományos munkatársat és az általa vezetett csoportot, a magmágneses rezonancia és infravörös szinképek felvételéért Dr. Kolonits Pál adjunktust és a műszeres labor dolgozóit, a technikai segítségért Paulovits Péter laboráns, munkám támogatásáért a Kőbányai Gyógyszerárúgyárat, illetve a Magyar Tudományos Akadémiát illeti köszönet.

T a r t a l o m j e g y z é k

	Old.
Bevezetés	1
I. Irodalmi rész.	
A./ Az enaminek szerkezete, elektrofil alkilezési reakciói	4
B./ Vinkamin és társalkaloidjai	14
II. Rész.	
A/1. A <u>15</u> tetraciklusos enaminek előállítására irányuló kísérletek	35
A/2. A <u>15</u> gyűrűs enaminnal strukturizomer származék szintézise	57
B/1. Az 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo-[2,3-a] kinolizinin elektrofil alkilezési reakcióinak vizsgálata	61
B/2. A racém vinkaminsav-etil-észter és a racém 14-epivinkaminsav-etil-észter totálszintézise.	92
B/3. Az 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidro-indolo [3,2-g] indolizinin elektrofil alkilezési reakcióinak leírása	104
III. Kísérleti rész.	
A/1. Az 1-alkil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-[2,3-a] kinolizinium perklorát előállítása	120
1./ A metil-/2-etil-5-klór/-valerát előállításának vizsgálata	120
2./ A 2-alkil-4-pentanolid képződési körülményeinek jellemzése	125
3./ A 2-alkil-5-pentanolid előállítása malonészter származékból	129
4./ Az <u>51</u> laktám előállításának különböző útjai	131
5./ A <u>68</u> típusú savamid megközelítésének egyszerű módja	134

6./ A <u>84</u> tetraciklusos keton felépítése 3,4-dihidro- β -karbolin származékon keresztül	136
7./ Az <u>52</u> kinolizinium perklorát előállításá- nak útjai	141
8./ A <u>77</u> indolo-kinolizinium só szintézise ..	144
A/2. Az 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindo- lo[3,2-g]indolizinium perklorát kiépítése triptaminból és 2-etil-4-pentanolidból	146
B/1. Az 1-alkil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo- [2,3-a] kinolizin alkilezési reakcióinak vizs- gálata aktivált kötésrendszerű elektrofil partnerekkel	150
1./ A <u>15</u> gyűrűs enamin metil-akriláttal és akrilnitrillel megvalósított reakciói- nak leírása, a reakciótermékek szer- kezeti hozzárendelése	150
2./ Az 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo- [2,3-a] kinolizin reakciója metil-/2-bróm- -akrilát/-tal és 2-klór-akrilnitrillel. A 14,15-dihidro-eburnamenin váz egyszerű felépítése	165
3./ A konfiguratív korreláció megteremtésére irányuló kísérletek	171
4./ A <u>111</u> nitril reakciójának vizsgálata vi- zet tartalmazó kénsavas metanollal	176
5./ A <u>76</u> tetraciklusos enamin reakciója metil-/2-bróm-akrilát/-tal és 2-klór- -akrilnitrillel. A 21-etil-14,15-di- hidro-eburnamenin váz felépítése	178

B/2. A racém vinkaminsav-etil-észter és a racém 14-epivinkaminsav-etil-észter kiépítése 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo- [2,3-a] kinolizinből	184
1./ A reakciótermékek / <u>127</u> és <u>128</u> / szerkezeti hozzárendelése	194
B/3. Az 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidroindolo- [3,2-g] indolizin elektrofil alkilezési reakció- inak tanulmányozása	196
1./ A <u>89</u> tetraciklusos indolvázeelemet tartalmazó enamin metil-akriláttal és akrilnitrillel kiváltott reakcióinak leírása	196
2./ Az 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidro- indolo [3,2-g] indolizin reakciójának vizsgá- lata metil-/2-bróm-akrilát/-tal és 2-klór- -akrilnitrillel	203
3./ A <u>89</u> gyűrűs enamin reakciója metil- [2-/acetyl- -oxi/-akrilát]-tal. A vinkamin "D-nor" gyűrű- analogonjának kiépítése.....	209
Összefoglalás	213
Irodalmi kiegészítés	217
Irodalomjegyzék	224

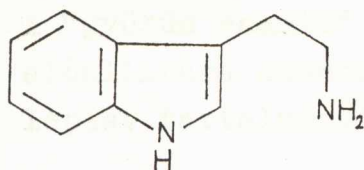
Bevezetés

A biológiailag aktív indolvázás alkaloidok között is előkelő helyet foglalnak el a vinkamin és társalkaloidjai. A nevezett alkaloidcsalád mind terápiás, mind kémiai szempontból igen figyelemreméltó.

A kettős jelentőségének megfelelően számos próbálkozás látott napvilágot ezen alkaloidok, illetve velük rokon alkaloidszerű vegyületek felépítésére.

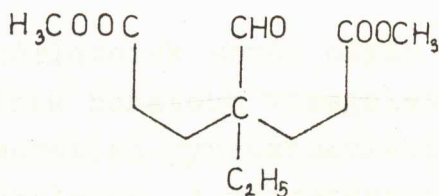
Az ismert módszerek közül azon két alapvető utat kell első sorban megemlíteni, amely kiindulópontja lehet iparilag is megvalósítható alkaloidszintézisnek:

a./ Triptaminból és alkalmasan fölépített "aldenid partnerből" készített indolo-kinolizin származékon keresztül jutottak el az alkaloidcsalád jelentős képviselőjéhez:

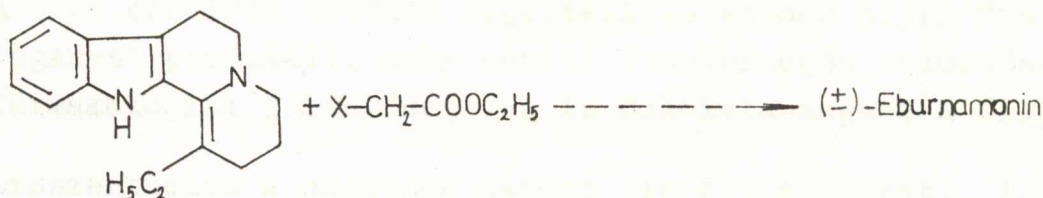


+

—————→ (±) - Vinkamin



b./ Előre kiépített tetraciklusos enamin reakciókészségét használva fel, lehet eljutni a célvegyületként megjelölt alkaloidhoz:



A fentiekben összefoglalt ismeretek birtokában fogott hozzá a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő Alkaloidkémiai Kutatócsoport a család névadó alkaloidjának totálszintéziséhez.

Szintézisünk megtervezésekor - ismerve az enaminek széleskörű reakciókészségét - az utóbb vázolt reakcióút adta lehetőséget véltük gyümölcsözőbbnek, kiterjeszthetőbbnek és nem utolsó sorban iparilag is előnyösebben megvalósíthatónak.

A "gyűrűs enamin" az irodalomban már leírt vegyület volt, előállítása azonban számos iparilag nehezen realizálható lépést tartalmazott.

Sikerült az enamin előállítására olyan módszereket kidolgoznunk, ami az ipari igényeknek is minden szempontból megfelel.

Kísérleteink során olyan kémiai érdekességre bukkantunk, aminek behatóbb vizsgálata során az irodalomban ezeddig ismeretlen gyűrűszükülési reakció megjelenését sikerült igazolnunk. A vázrendszer továbbépítését - nevezetesen az ötödik gyűrű kialakítását - alkalmasan megválasztott, elektrofil addíciós reakcióra készíthető partner alkalmazásával kívántuk megvalósítani.

A több oldalról történő megközelítés számos olyan "mellék-vágányt" produkált, mely kémiai érdekességén tulmenően farmakológiai jelentőségével is fölhívta magára a figyelmet.

Disszertációm a szokásos hármastagozódást követi. Az első részben a munka során előnyösen alkalmazott enaminok szerkezetével és reakciókészségével foglalkozó irodalmat tekintem át. Az ismert alkaloidok és alkaloidszerű vegyületek szerkezetének és térszerkezetének felépítésére irányuló kutatómunkának csak egy-egy fontosabb állomását jelölöm meg. Elsősorban azokat a vonatkozásokat emelem ki, melyek a család tagjainak és a velük rokoni kapcsolatban lévő szintetikus vegyületek felépítésére irányulnak.

A második részben saját munkámról számolok be. Ismertetem a kulcsvegyületként alkalmazott - és az azzal szerkezeti izomer - enaminok, illetve velük korrespondeáló kinolizinium-sók előállítására irányuló munkámat. Vizsgálom továbbá ezen vegyületek reakcióit elektrofil partnerekkel. Ennek során - több érdekes és új típusú vegyület szintézise mellett - alkaloidszintézishez alkalmasan kiépített indolokinolizin-vázis vegyülethez is eljutottam.

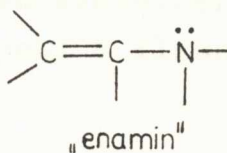
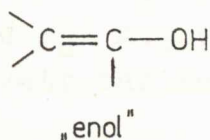
A továbbiakban az említett gyűrűrendszer eredményező reakció alkaloidkémiai hasznosításait keresem és beszámolok a vinkaminsav-etil-észter, valamint epimerjének a 14-epi-vinkaminsav-etil-észternek totálszintéziséről.

Végül a munka kísérleti részleteiről a harmadik fejezetben tájékoztatom az olvasót.

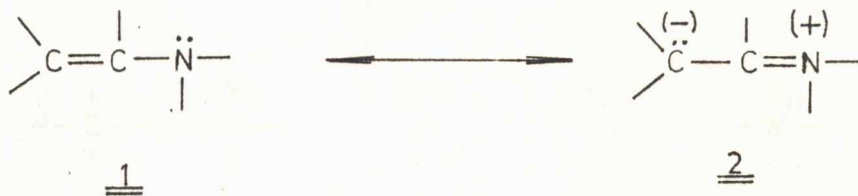
I. Irodalmi rész

A./ Az enaminkok szerkezete, elektrofil alkilezési reakciói

Az "enamin" elnevezést Wittig és Blumenthal /1/ alkalmazta először. A szerzők névalkotásukban az "enol" nitrogén analogonjára utalnak:



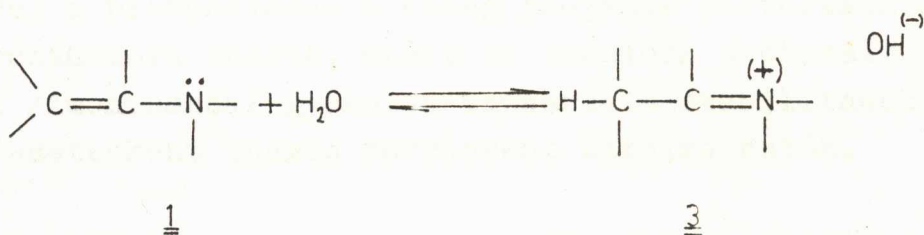
Előállításuk - gyakorta csak formálisan - oxovegyületekből és szekunder aminokból vízkihasítással valósítható meg. Az enaminkokban szereplő nitrogén atom magános elektronpárja lehetőséget biztosít három atomra kiterjedő π elektronfelhő kialakulására. Ennek megfelelően a nevezett rendszer két mezomer formával jellemezhető:



A kiterjedt konjugáció eredményeként az enaminkok kevésbé bázikusak, mint a velük rokon szerkezetű telített tercier aminok.

A báziserősség - egyéb aminokhoz hasonlóan - a vizes,

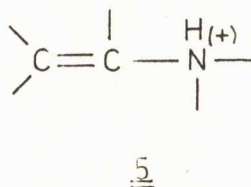
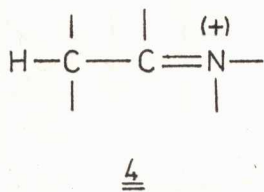
illetve vizet is tartalmazó rendszerben fönnálló egyensúlyi helyzet pK_b értékének függvénye:



Az enaminnal /1/ egyensúlyban lévő kvaterner imónium-hidroxid /3/ megjelenése eredményezi a klasszikus értelemben vett bázikus jelleget.

Ezen jelenséget Wynberg és munkatársai /2/ kinetikai mérésekkel alátámasztva magyarázták, kiterjesztve azt más /nem vizes közegű/ rendszerekre is.

Az enaminek protonálódása lejátszódhat a szén-, illetve a nitrogén atomon. Ennek megfelelően 4 és 5 szerkezeti alternatíva alakulhat ki.



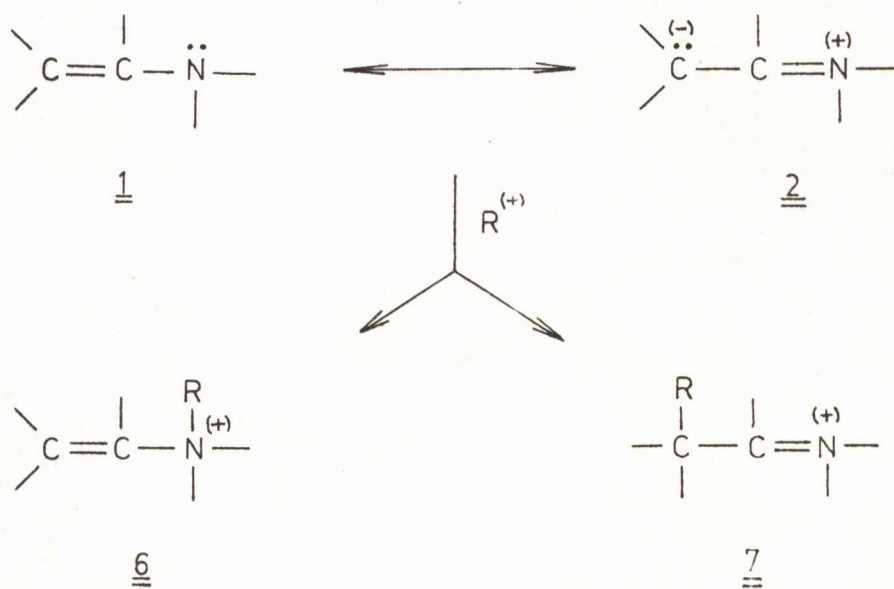
Az elvileg lehetséges két protonálódási irány közül a nitrogénatomon megvalósuló a gyorsabb, majd azt követi a relatív lassabb protonvándorlás a β -szénatomra. Ennek eredményeképpen alakul ki az imóniumsó /4/ szerkezet.

A protonálódási irány spektroszkópiai módszerekkel is egyértelműen értelmezhető /3/ és az ott idézett irodalmak/.

Mivel a protonálódás a közeg pH-jának változtatásával megfordíthatóvá tehető, ezért az enaminek protonált származékai /imóniumsók/ gyakorta tapasztalt stabilitásuknál fogva esetenként enamin forrásként alkalmazhatók.

A vizsgált konjugált rendszer $\underline{1} \leftrightarrow \underline{2}$ a proton mellett - mint legkisebb elektrofil partner - más hasonló jellegű reakciótárrsal is könnyen reagál.

Az elektrofil reakciók irányaként az alábbiakat jelölhetjük meg:

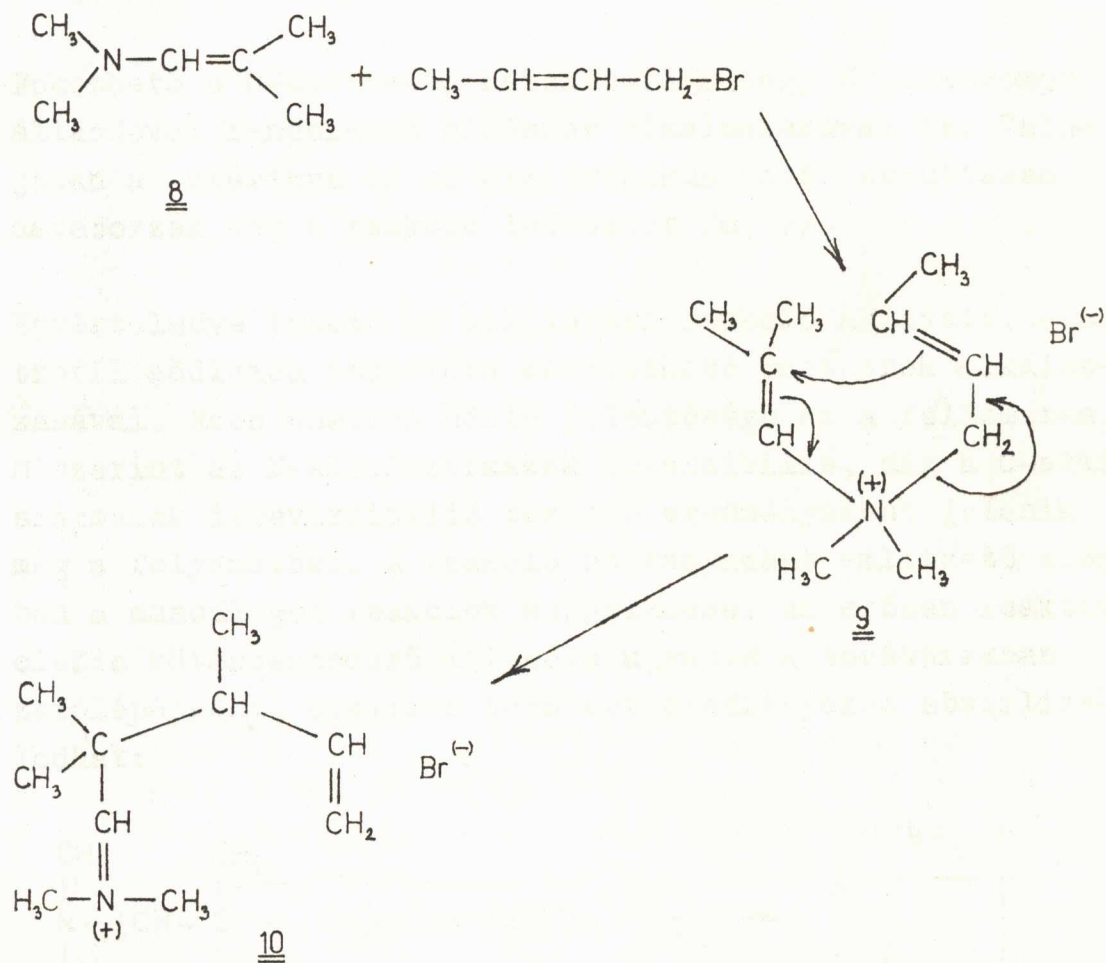


Az elektrofil attack eredményeként kialakulhat az enamónium kation /6/, illetve a vele izomer imónium kation /7/.

A reakció lefutási irányát számos tényező befolyásolja. Szerepe van a reakció mikéntjében többek között az alkil-

lező ágensnek, a reagáló enamin szerkezetének, az oldó-
szernek és más, itt nem részletezendő tényezőknek.

A reakcióadta lehetőségek széles körben változtathatók,
a kettős irányú alkilezés közül azonban a preparatív szem-
pontból értékesebb C-alkilezés bír nagyobb jelentőséggel.
A kis szénatomszámú enamin /8/ példáján figyelhetjük meg
a kétirányú reakció együttes megjelenését.



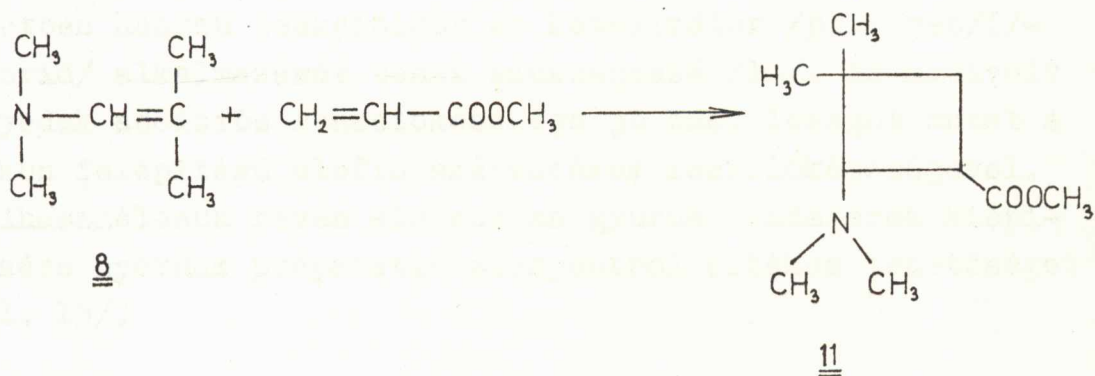
Az elektrofil alkilező ágens a N-atom irányába intéz táma-
dást, /kialakul az N-kvaterner átmeneti képződmény /9//,
majd az addukt szerkezeti adottságából adódóan molekulán
belüli átrendeződés eredményeként szolgáltatja a termo-
dinamikailag stabilisabb C-alkil származékot /10/ /4/.

Az N-alkilezés - amint a fenti példából is kitűnik - a kis szénatomszámú egyedek esetén elsődleges, ezért hasonló esetben csak speciális szerkezeti adottság mellett figyelhető meg C-alkil-származék keletkezése.

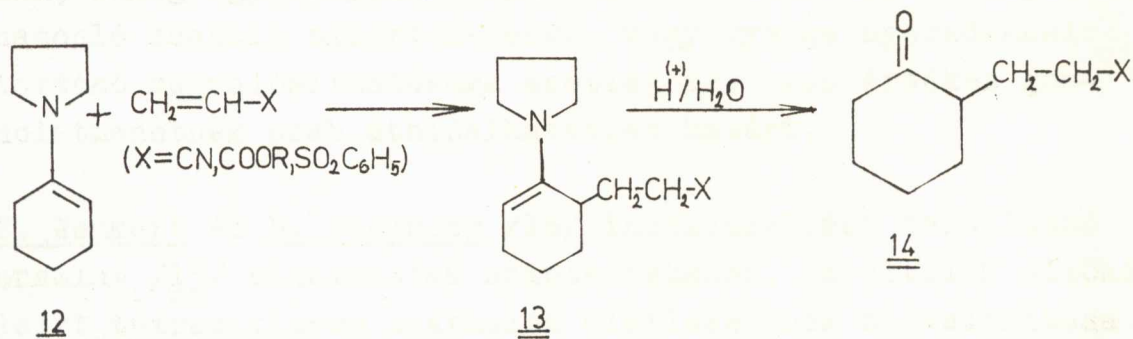
Ha az utóbbi utat kívánjuk dominánssá tenni, akkor olyan enamín származékot kell választanunk reakciópartnerül, ahol az N-alkilezés szterikus okok miatt csaknem, vagy teljesen kizárt /5/.

Fokozható a C-alkilezés hatékonysága nagy dielektromos állandóval rendelkező oldószer alkalmazásával is. Valójában a szterikus és az elektronikus hatás együttesen határozzák meg a reakció lefutását /6, 7/.

Egyértelművé tehető az alkilezési reakció aktivált, elektrofil addíciós reakcióra készíthető partnerek alkalmazásával. Ezen esetben döntő jelentőségű az a felismerés, miszerint az N-alkilszármazék reverzibilis, míg a C-alkilszármazék irreverzibilis reakció eredményeként jelenik meg a folyamatban. A reakció hátrányaként említhető azonban a másodlagos reakciók megjelenése. Az erősen reaktív olefin kötésrendszerű molekula ugyanis a továbbiakban zárólépésként, ciklikus terméket eredményezve stabilizálódhat:



Hasonló reakciót figyeltek meg akrilnitrillel és malonsav-dietil-észterrel is /8, 9/. Az alkilezés szemszögéből hátrányosnak tekinthető cikloaddíciós reakció nagytérkitöltésű származékok esetén teljes mértékben visszaszorul. Ilyenkor a reakcióból izolálható termék egyértelműen a várt alkilszármazék /10, 11, 12 és 13/.

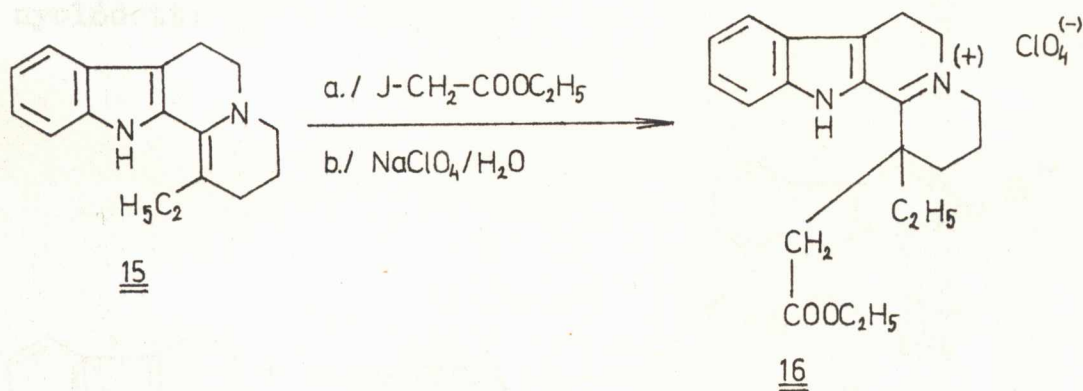


Megjegyezhető, hogy a 13 enamin az imoniumforma instabilitása miatt alakul ki, mely vizes közegben könnyen 2-alkilciklohexanonná /14/ alakul. A közbenső termék /13/ protikus, vagy nagy dipolusmomentummal rendelkező oldószerben /enamin jellegénél fogva/ tovább alkilezhető és reakcióeredményként 2,6-diszubsztituált ciklohexanon jelenik meg a reakció zárólépésében /10, 11/.

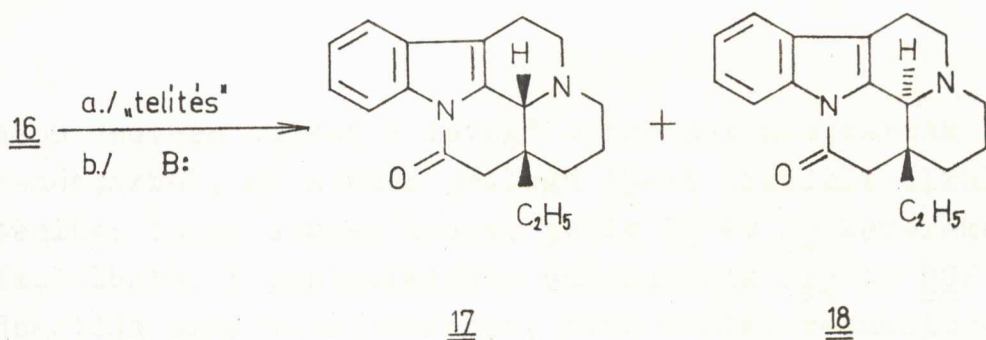
Az elektrofil alkilezési reakciók közül említést érdemelhetnek még az acetilén származékokkal végrehajtott kísérletek. A szubsztitúciós reakciók kivitelezése ebben az esetben hosszú reakcióidőt és katalizátor /pl.: réz/I/-klorid/ alkalmazását teszi szükségessé /14/. Az aktivált egyedek addíciós reakciókészsége jó hasonlóságot mutat a rokon felépítésű olefin származékok reakciókészségével. Felhasználásuk révén elsősorban gyűrűs rendszerek kiépítésére nyerünk preparatív szempontból értékes lehetőséget /pl. 15/.

A fentiekben ismertetett eredményeket két, az alkaloid-kémiában alkalmazott példával kívánom alátámasztani. Kiemelném azonban azt, hogy míg az egyszerűbb – és gyakorta csak modellként használt – molekulák esetén a nemkívánt irányban lefutó reakciók pusztán "kellemetlenséget" okoznak, addig egy bonyolult szintézis láncszemeként beépített hasonló reakció sikertelensége, vagy gyenge nyeredékkel történő megvalósíthatósága esetleg egy igen értékes gondolatmenetnek szab áthidalhatatlan határt.

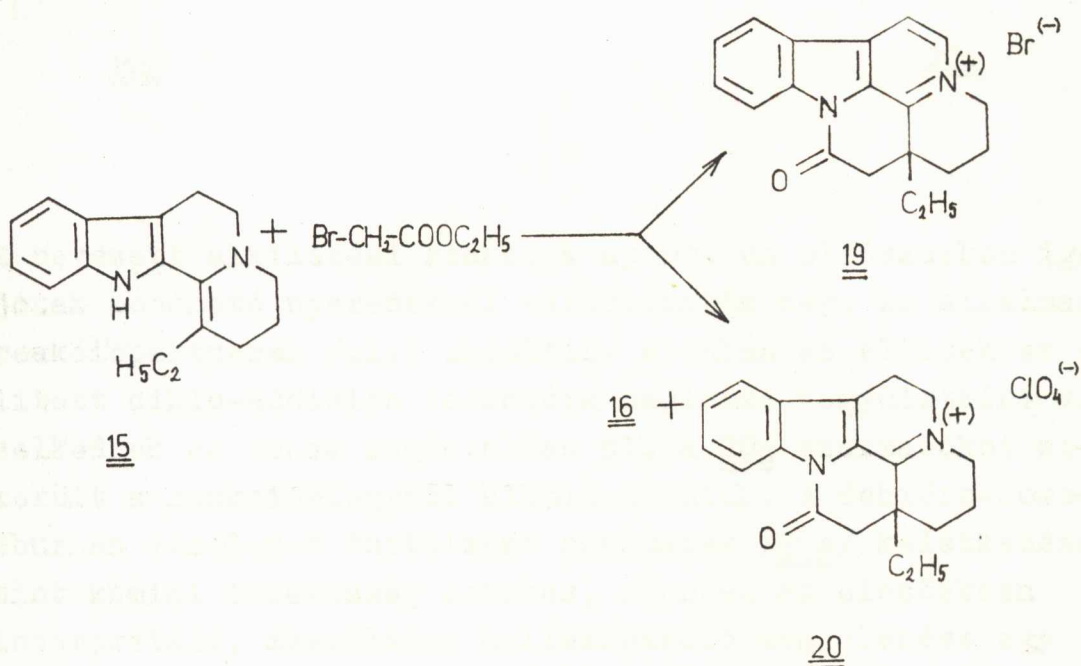
E. Wenkert és B. Wickberg /16/ indolvázelemet tartalmazó enamint /15/ alkalmaztak szintézisükben. Az általuk elsőként leírt tetraciklusos származék alkilezésének megvalósítása a szintézisük kulcslépése:



Jódecetsav-etil-észter alkalmazásával a kívánt alkilezés megvalósítható és a várt termék a 16 perklorátsó formájában izolálható. A tetraciklusos só mind katalitikusan, mind kémiai redukcióval telíthető, majd azt követően a hidrált származék bázikus közegben eburnamonin /17/ és epieturnamonin /18/ keverékévé alakítható.

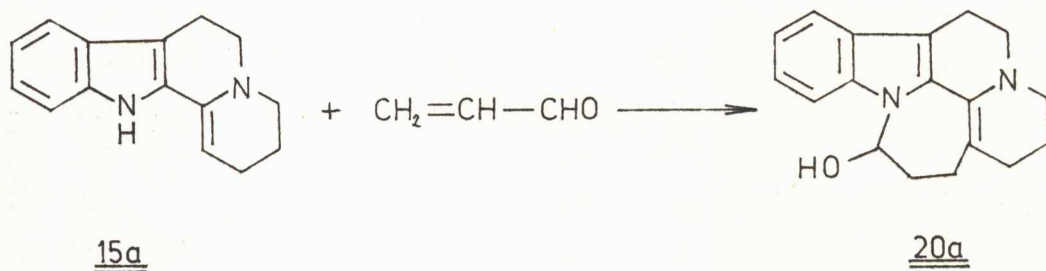


A reakciósor szűk keresztmetszetét az alkilezés jelenti gyenge hozama miatt. Ennek javítása végett megkíséreltek brómcetsav-etil-észtert alkalmazni reakciópartnerül. A reaktáns változtatása azonban nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, ugyanis a fenti kép ilyen módon tovább bonyolódott:



Azon esetben amikor a levegő oxigénjét nem zárták ki a rendszerből, az aromás jellegű 19-et sikerült elkülöníteniük; iners atmoszférában pedig 16 és 20 keveréke volt izolálható. A pentaciklusos származékok 19 és 20/ redukciója mind katalitikusan, mind kémiai redukcióval csak egy termék 18/ keletkezését eredményezte.

R.N. Schut, F.E. Ward és T.J. Leipzig /17/ az előzőhöz hasonló típusú enamin 15a/ elektrofil addíciós reakcióját vizsgálta:



A nevezett alkilezési reakciók aprotikus oldószerben igen jónak mondható nyeredékkal valósíthatók meg. Az alkalmazott reakciópartnerek /pl.: akrolein/ azonban az előzőekben említett ciklo-addíciós reakcióra hajlamos vegyületként viselkednek és ennek megfelelően pl. a 20a származékot sikerült a reakcióelegyből elkülöníteniük. A dehidro-homoeburnán vázelemet tartalmazó származék 20a/ keletkezése mint kémiai érdekesség értékes, azonban az előzőekben interpretált, másodlagos mellékreakció megjelenése egy szellemes gondolatmenetnek /nevezetesen az eburnamoninnak, illetve a vinkaminnak, mint pregnáns indolalkaloidnak a szintéziséhez való felhasználhatóságának/ ezen uton történő megvalósíthatatlanságát jelenti.

A fentiekben taglalt két példával kívántam az előzőekben ismertetett alkilezési reakciók "árnyoldalait" bemutatni. Kiemelem azonban azt, hogy a vizsgált esetek ezen témakörben sem egyediek, de véleményem szerint az általuk elért eredmény járult hozzá leginkább ezen disszertáció megszületéséhez.

B./ Vinkamin és társalkaloidjai

Az alkaloidok izolálása, szerkezetfelderítése és biogenezise területén alkalmazott modern módszerek következtében az utóbbi néhány évtizedben az alkaloidkémia rohamosan fejlődött. Az alkaloidkémian belül is megkülönböztetett figyelmet szentelnek az indolvázat tartalmazó alkaloidok kutatásának. Ezen vegyületcsoportba tartozik a közismert hatású, hat aszimmetriacentrumot tartalmazó reszerpin, johimbin és nem utolsó sorban az eburnamonin és a vinkamin.

Különösen az utóbb említett alkaloid azon jelentőségét emelném ki, miszerint annak izolálásában és szerkezetfelderítésében magyar kutatók is úttörő munkát végeztek.

Szintén számottevő érdekességként könyvelhető el a vinkamin-család alkaloidjainak és a belőlük származó fél-szintetikus termékek beható farmakológiai vizsgálatának pozitív eredménye is.

Megállapítást nyert, hogy a vinca minorból nyert, nyers alkaloid extraktja jelentős hipotenzív hatást mutat. Rendelkezik továbbá - csak néhány jelentősebbet kiemelve - kurraréhoz hasonló, továbbá vércukorszint változtató hatással is a glikogenolízis folyamatában.

Külön szeretném kiemelni a vinkaleukoblasztin antileukémiás hatását, melyről japán szerzők több alkalommal is pozitívan nyilatkoztak.

Az Apocyanaceae fajhoz tartozó vinka alkaloidokat botanikai szempontok alapján a növényekből történő izolálás

szerint csoportosítják, így vannak: v. roseából, v. minorból és v. majorból izolált alkaloidok.

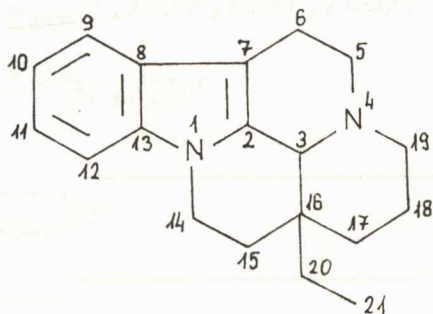
A vázolt felosztás a kémikus számára gyakran nem elég áttekinthető, ezért az alkaloidkémiával foglalkozó kézikönyvek /18, 19/ a felosztást az alkaloid vázrendszere alapján végzik el. /Lásd: Eburnamonin-Vinkamin alkaloidok./

Disszertációmban ezen utóbbi lehetőséget választom alapul, azzal a különbséggel, mely szerint az utóbbi időkben izolált alkaloidokat - vagy félszintetikus alkaloidszerű vegyületeket - is megkísérelem ezen sémába beilleszteni.

Táblázatszerűen foglalom össze az említett alkaloidok jelentősebb képviselőit, azok jellemző tulajdonságaival egyetemben /lásd I, valamint II/a és II/b táblázatot/^x.

Ezen általános összefoglalás után térek ki részletesebben a jelentős szintetikus munkákra és megpróbálom időrendi sorrendbe illeszteni azokat.

^{x/} A táblázatban és a disszertáció további részében a váz számozását a jelenleg általánosan elfogadott elvek alapján végzem. /lásd: C.A. 76, Guide Index /1972//



<p>ok az irodalmi utalásokat jelentik</p>	
<p>zikai állandók inképadatok</p>	<p>Szintézis^x</p>
<p>/+/-Ebur^o/, /21/, /26/, /27/, /28/</p>	<p>/23/, /29/, /30/, /31/</p>
<p>/+/-Ebur^o/, /21/, /22/, /23/, /26/, /35/, /36/</p>	<p>/23/, /37/, /38/, /39/</p>
<p>/+/-Ebur³/, /40/, /44/ Vink</p>	<p>/16/^{xx} /24/, /49/ /48/^{xx} /53/, /54/</p>
<p>/-/-Ebur^o/, /21/, /22/, /23/, /35/, /45/</p>	<p>/26/, /46/, /47/, /73/ /75/^{xx} /76/^{xx}</p>
<p>/+/-Izo^o/, /22/, /23/, /26/, Vink /35/</p>	<p>/53/, /54/, /55/ /75/^{xx} /76/^{xx}</p>
<p>/-/-O-me^o/</p>	

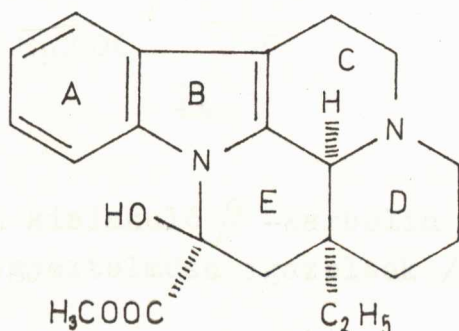
x/ A k
xx/ A s

A táblázatban foglalt általános bemutatás után röviden kitérek a vinkaminnak, mint a család legjelentősebb képviselőjének ismertetésére.

A tiszta alkaloidot kristályos por formájában alig husz évvel ezelőtt izolálták a Vinca minor leveléből.

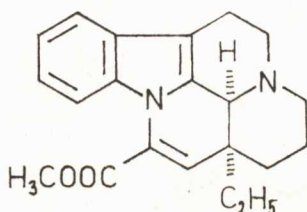
A jól jellemezhető tiszta anyagot /brutto képlete: $C_{21}H_{26}N_2O_3$ / fizikai tulajdonságai alapján metoxi-karbonil csoportot tartalmazó vegyületként írták le. Kvalitatív kémiai vizsgálata során megállapítást nyert, hogy savra a vegyület érzékeny, továbbá a szokásos technikával nem acilezhető. A kezdeti /az alkaloid nyers extraktjával végzett/ farmakológiai vizsgálatok biztató eredményei a tiszta állapotban elkülönített bázis farmakológiájában is új utat nyitottak.

A beható értékelés eredményeként megállapítást nyert, hogy gyengén ellensúlyozza az adrenalin hatását /98/. A további vizsgálatok szedatív és antihipertenzív /99/, valamint speciális agyi és perifériás értágító hatást mutattak ki /100/. A vinkamin pontos szerkezetének felderítése az 1960-as évek elején kezdődött el. Néhány éves munka eredményeként vált világossá, hogy szerkezete az alábbi képlettel jellemezhető:



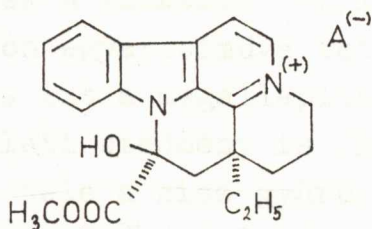
Trojanek és munkatársai /68/ a vegyületet katalitikusan hidrogéneezni nem tudták, alkoholos kálium-hidroxid oldattal melegítve a 21, savas karakterű anyaggá alakult. Az ily módon nyert karbonsav diazo-metános kezelésének eredményeként az vinkaminná volt visszaalakítható.

Ecetsavanhidriddel melegítve, vagy termikus úton a molekulából vizelimináció következtében apovinkamin /22/ keletkezik /52/.



22

Jégecetes közegben ólom-tetraacetáttal a 21-es molekula C-gyűrűje oxidálható, aminek eredményeként a 23 sőt sikerült elkülöníteniük:

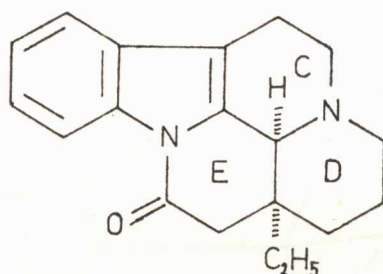


23

A molekulában kialakuló β -karbolin vázelemet spektroszkópiás úton egyértelműen igazolták /52/.

Az alkaloid molekula térkémi vizsgálata során M.M. Janot és mások /26/ tömegspektrometriás uton valószínűsítették annak az előzőekben felírt szerkezetét.

Clauder és munkatársai /70/ kémiai bizonyítékot szolgáltatott az alkaloid térszerkezetére. Curtius lebontás eredményeként a /+/-vinkamin /21/ ismert térszerkezetű alkaloid-dá volt alakítható. A keletkező termék a /-/-eburnamonin /24/, mely a természetes alkaloid//+/-eburnamonin/ antipód párja.



J. Mokry, M. Shamma és H.E. Soyster /67/ munkájának eredményeként lehetett az alkaloid szerkezetét egyértelművé tenni. Megállapították, hogy a /-/-eburnamoninban a C-D, illetve a D-E gyűrű egyértelműen cisz-kapcsolatú.

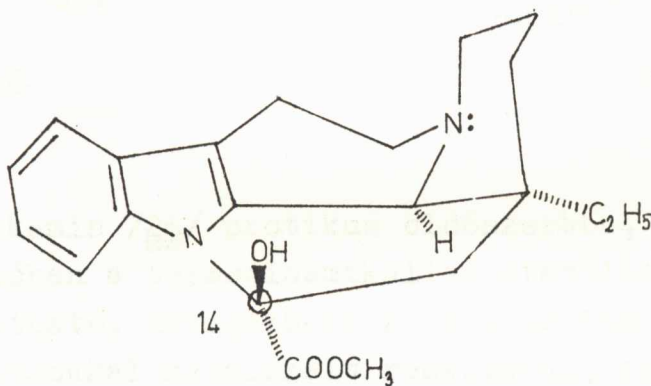
Ezen eredmények a vinkamin C-D, illetve D-E gyűrűkapcsolatát is ily módon egyértelművé tették.

Alátámasztotta ezt a megállapítást az a magmágneses rezonancia vizsgálati eredmény is /24/, miszerint a C-3 anellációs proton jele a cisz gyűrűkapcsolatú kinolizidin származékokra jellemző $\tau = 6,2$ ppm érték alatt jelentkezik.

J. Trojanek és iskolája /92/ az optikai rotációs diszperzió módszerével kísérelte meg a molekula abszolút konfigurációját megállapítani. Eredményeik jó összhangban vannak Clauder

és munkatársai /70/ preparatív eredményeivel. Vizsgálati módszerük lehetőséget adott a C-14 aszimmetriacentrum konfigurációjának meghatározására is. Munkájuk eredményeként megállapítható volt, hogy a vinkamin molekulában a 14-es pozícióban lévő hidroxil csoport β -térállásúnak /axiális/, míg a metoxi-karbonil csoport α -térállásúnak /ekvatoriális/ minősíthető.

A fenti eredményeket összevetve a vinkamin térszerkezete az alábbi sztereoképlettel jellemezhető /25/



A C-14-es aszimmetriacentrum sztereokémiai jellemzése nem tekinthető azonban teljesen egyértelműnek.

J. Mokry és mások /23, 84/ a vinca minor leveléből izolált és a vinkaminnal izomer alkaloid /-/-14-epivinkamin/ térszerkezetének megállapítása során az epimer alkaloidot is a fentiekhez hasonlóan jellemezték. Megállapításuk szerint a két molekula C-14 epimeriaviszonyban áll ugyan /azonosítása: mindkét egyed azonos apovinkaminná /22/ alakítható/, de az említett kiralitáscentrumon mindkét esetben a

metoxi-karbonil csoport ekvatoriális, míg a hidroxil csoport axiális állásban foglal helyet. Ez az ellentmondás a mai ismereteink alapján egyértelműen nem oldható föl. Adalékként szolgál azonban a két molekula stabilitási viszonyaira a következő kísérleti eredmény:



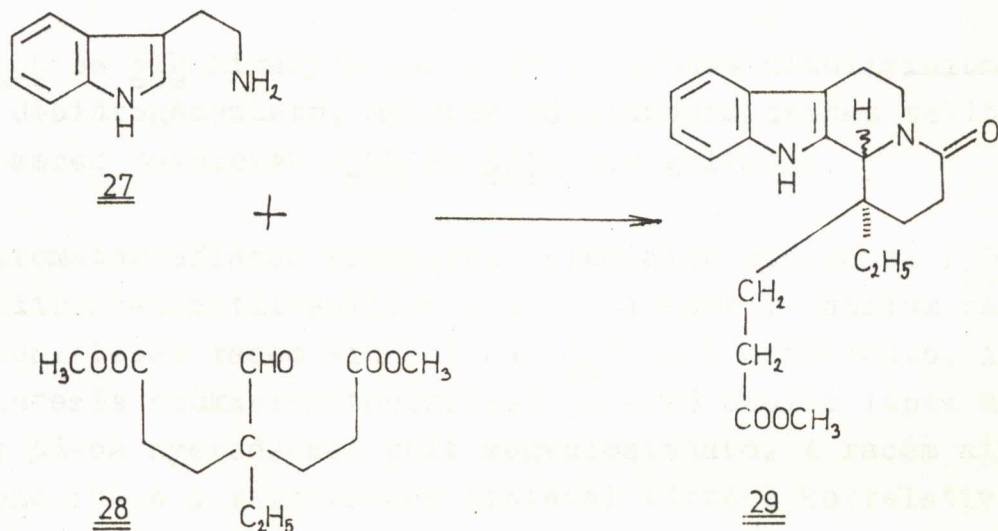
A 14-epivinkamin /26/ protikus oldószerben, báziskatalizált reakcióban a termodinamikailag stabilisabb 21 vinkaminná alakítható. Elvégezhető az átalakítás ezüst/I/ vagy higany/I/ ionokkal katalizált reakcióban, aprotikus oldószer alkalmazása esetén is /79, 81/.

A taglalt átalakítás reverzibilis, a kedvező /26 → 21/ irányban történő egyensúlyeltolódás oldékonysági viszonyokkal magyarázható. /Ugyanis a 21 vinkamin kristályos formában kiválik az oldatból./

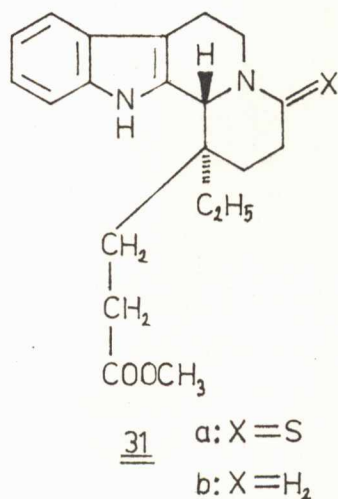
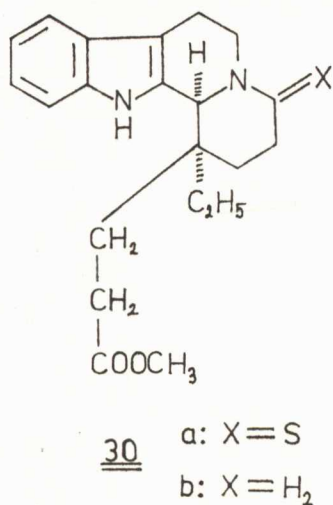
A vázolt rövid, szerkezetfelderítésbe nyújtott bepillantás után tájékoztatom az olvasót a három aszimmetriacentrummal rendelkező vinkamin előállítására irányuló szintetikus kísérletekről.

Ezen munkák sorában uttörő jellegénél fogva első helyre kívánczik M.E. Kuehne 1964-ben megvalósított totálszintézise /71/.

Kiindulási anyagként az indolovázелеmet tartalmazó triptamint 27/ választotta reakciójában. Partnerként a n-butiraldehid enaminjából elektrofil alkilezéssel nyert 28 "aldehidésztert" alkalmazta:



A reakciótermékként elkülönített 29 "laktám-észter" izomerkeverék, /o.p.-ja: 160-182 C°/ ami foszfor-pentaszulfid-dal tiolaktám-észterek keverékévé alakítható. A kén-tartalmú származék elegye oszlop-kromatográfiás módszerrel epimerekre 30a és 31a/ bontható.

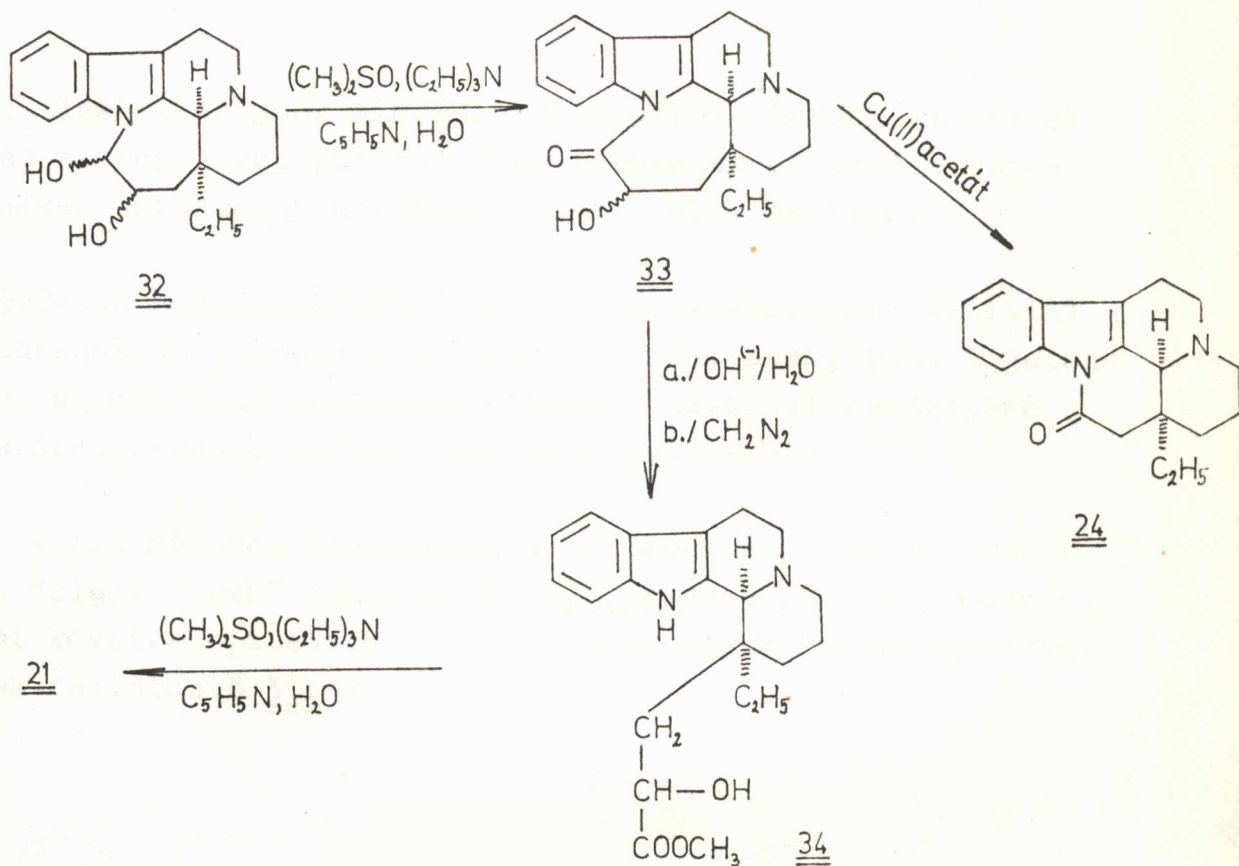


A tiolaktám egyedek Raney-nikkel jelenlétében deszulfurálhatók és redukált származékok formájában /30b, 31b/ azonosíthatók.

A 30b és 31b higany/II/-acetáttal azonos kinoliziniumsóvá dehidrogénezhető, melynek nátriumbórhidrides telítése izomerek keverékét /30b és 31b/ szolgáltatja.

A kromatográfiásan könnyebben eluálható származék /30b/ p-nitrozó-dimetil-anilinnel trifenil-metil-nátrium bázis jelenlétében racém vinkaminná /21/ volt oxidálható. A szintézis szűk keresztmetszetét jelentő utolsó lépés mintegy 3%-os nyeredékkal volt megvalósítható. A racém alkaloid azonosítása a természetes mintával történő korrelatív összehasonlítással valósult meg.

K.H. Gibson és J.E. Saxton /73/ 1969-ben a Chemical Communicationban közzétett /±/-eburnamin szintézise során olyan intermedier terméket különített el, /32/ mely reális alapot adott egy új szintézisút kidolgozásához:



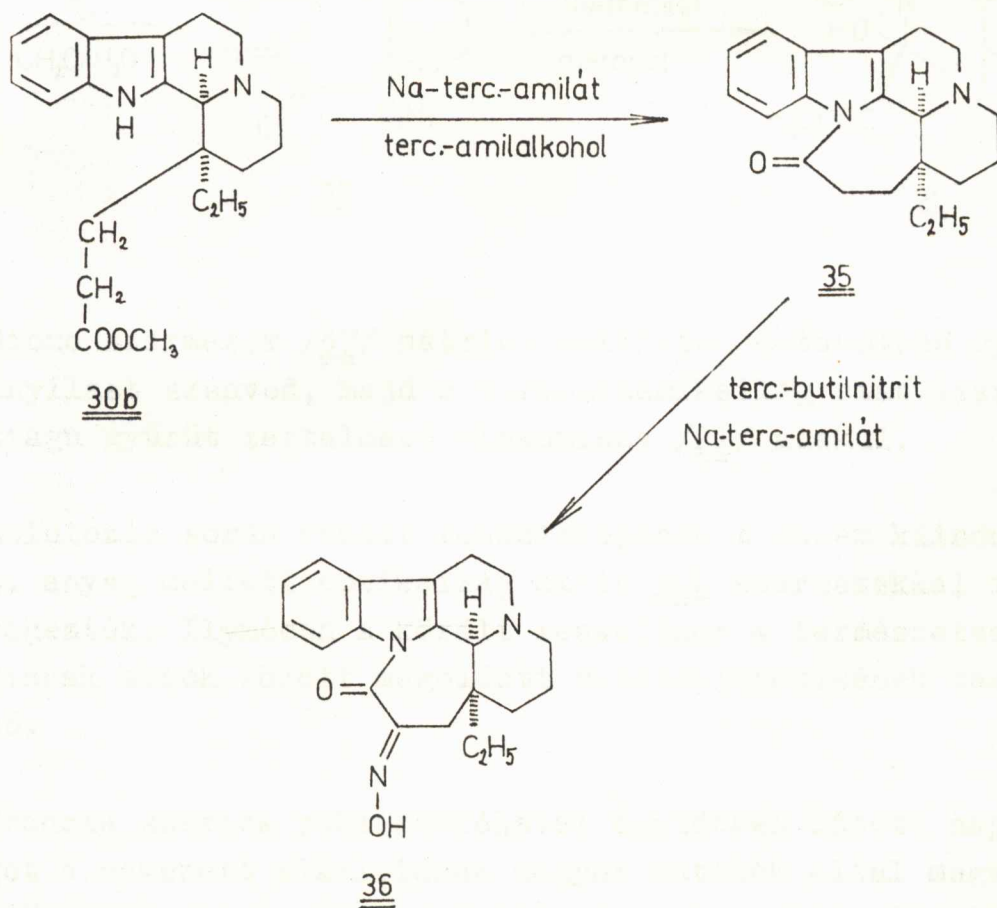
A köztiterméként megjelenő dihidroxi-homoeburnán /32/ dimetil-szulfoxid, trietil-amin, piridin és nyomnyi víz jelenlétében a 33 diasztereomer laktám keverékévé alakítható. Az izomer keverék igen jó közbenső terméknek minősül a /±/-eburnamonin /24/ és a /±/-vinkamin /21/ szintetikus megközelítésénél. Míg a 33 oxidációját metanolban réz/II/-acetát katalizátor jelenlétében megvalósítva a 24 /±/-eburnamonin különíthető el reakciótermékként, addig a vázolt másik irányba vezetve a reakciót a 33, hidrolizissal és azt követő metilezéssel a 34 "alkohol-észter"-ré alakítható.

A zárólépést /34 → 21/ az előzőekben taglaltak szerint dimetil-szulfoxid, trietil-amin, piridin, víz jelenlétében valósították meg, amikor is a várt /±/-vinkamin különíthető el a folyamat végén.

Az előközleménynek minősülő dolgozatban termelési adatok nem szerepelnek, pusztán a végterméknek fizikai módszerekkel történő azonosítását végzik el a szerzők.

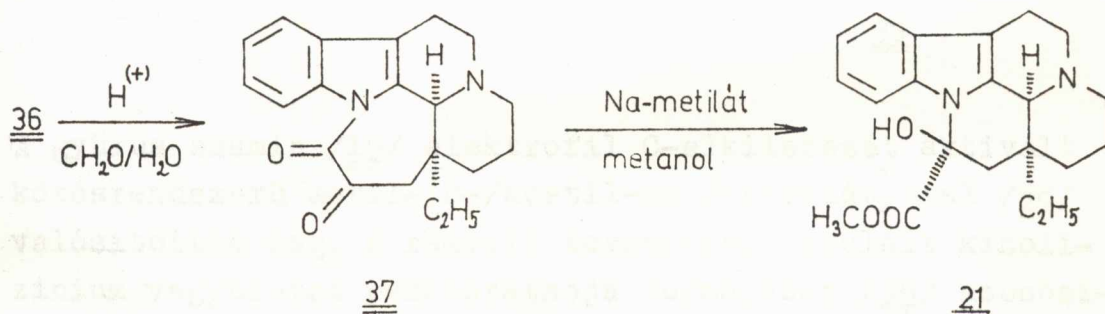
1972-ben a ROUSSEL-UCLAF francia gyógyszeripari vállalat szabadalmat jelentett be /77/ a vinkaminnak, mint a jelenleg egyedülálló speciális értágító hatással rendelkező terapeutikumnak szintetikus megközelítésére.

A vázolt módszer lényegében az előzőekben vizsgált két út "hibridjének" tekinthető. M.E. Kuehne /71, 72/ módszert követve építették föl az elképzelésük kulcsvegyületének tekinthető 30b-t.



Az észter, bázis jelenlétében 14-oxo-E-homoeburnánná /35/ ciklizálható, melyben az oxo-szénatom melletti aktív metilén csoport reaktivitását kihasználva az terc.-butil-nitríttel erős szerves bázis jelenlétében a 36 származék-ká alakítható.

A 15-/hidroxi-imino/-homoeburnán /36/ protont tartalmazó rendszerben vizes formaldehid oldattal a 37 dioxo vegyü-
letté konvertálható:

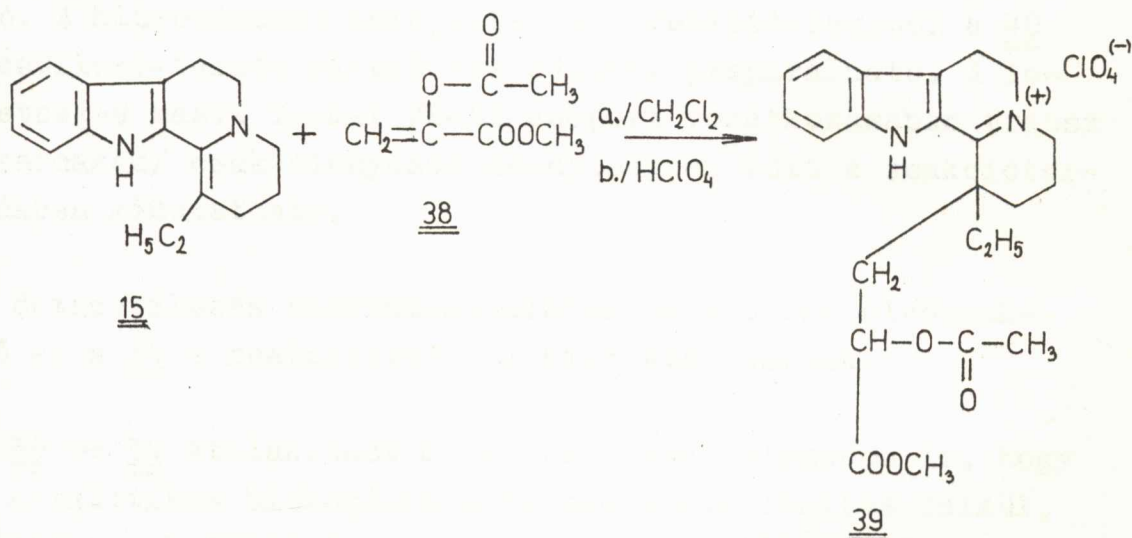


A dioxo származék /37/ nátrium-metilátos metanolban gyűrű-felnyílást szenved, majd a termodinamikailag stabilisabb, hattagú gyűrűt tartalmazó vinkaminná /21/ alakul.

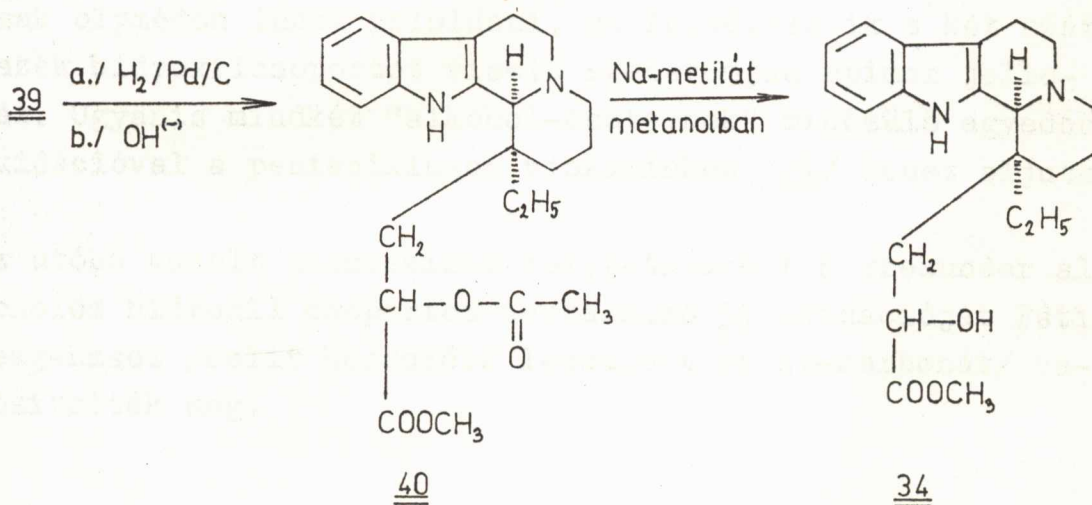
A szintézis során vázolt reakciólépéseket racém kiindu-
lási anyag mellett optikailag aktív 30b származékkal is
elvégezték. Ily módon a közölt reakciósor a természetes vin-
kaminnak elsők között megoldott totálszintézisének tekint-
hető.

A francia szerzők publikációjával egyidőben látott napvi-
lágot a nevezett alkaloidnak magyar kutatók által megvaló-
sított, sztereospecifikus totálszintézise /101, 79, 80, 81/.

Kiindulási anyagként E. Wenkert és B. Wickberg /16/ által előállított tetraciklusos enamint /15/ választották:



A gyűrűs enamin /15/ elektrofil C-alkilezését aktivált kötésrendszerű metil-[2-/acetil-oxi/-akrilát]-tal /38/ valósították meg. A reakció termékeként izolált kinolin-zinium vegyületet perklorátsója formájában /39/ azonosították.



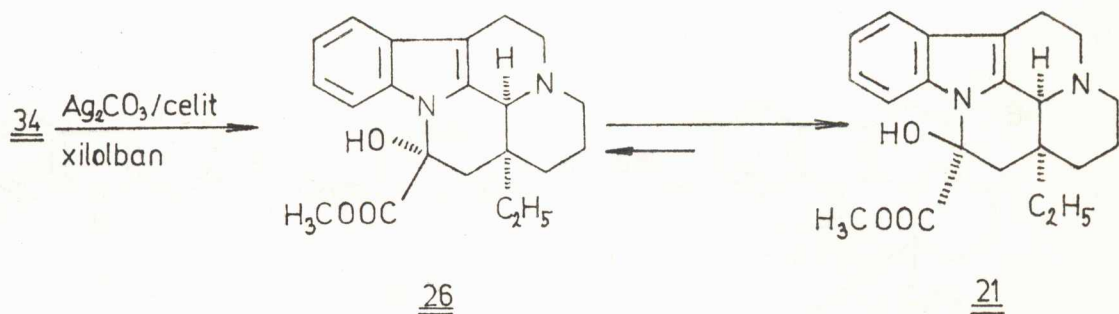
A térkémiiai szempontból döntő lépésként minősíthető katalitikus telítés sztereoszelektíven volt megvalósítható. A hidrogénezés befejeztével a reakcióelegyből a 40 acetiloxi-termék kitűnő nyeredékkal preparálható. A lehetséges másik izomer /H-Et csoport vonatkozásában transz származék/ csak elenyésző mennyiségben volt a reakciótermékben kimutatható.

A dezacetilezés nátrium-metilátos metanolban elvégezhető és a 34 a reakcióelegyből kikristályosodik.

A 39 → 34 átalakítást megvalósították oly módon is, hogy a katalitikus hidrogénezés termékét elkülönítés nélkül, sósavgázzal telített metanolban dezacetilezték és végeredményként a fentivel azonos "alkohol-észtert" /34/ igen jónak mondható hozammal nyerték a folyamat végén.

Az ilyen módon izolált 34 - olvadáspont összehasonlítás alapján - nem volt azonos K.H. Gibson és J.E. Saxton /73/ által közölt 34 származékkal. A látszólagos ellentmondást csak oly módon lehet feloldani, ha feltételezzük a két származék hidroxilcsoportot viselő szénatomján epimer jellegét. Ugyanis mindkét "alkohol-észternek" minősülő egyedből oxidációval a pentaciklusos vinkaminhoz /21/ lehet eljutni.

Az utóbb vázolt szintézisút folytatásaként a szekunder alkoholos hidroxil csoportot tartalmazó 34 oxidációját Fétizon reagenssel /celit hordozóra lecsapott ezüst-karbonát/ valószínűsítették meg.



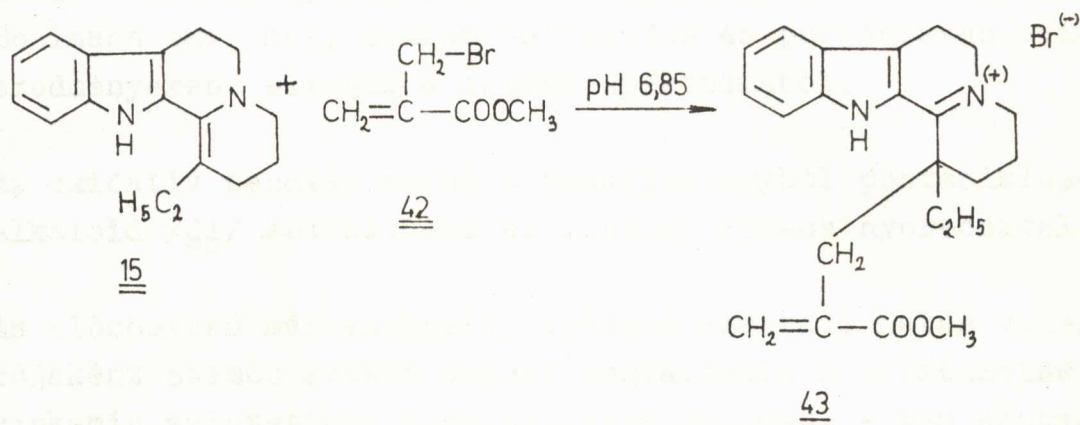
A zárólépés aprotikus oldószerben volt kivitelezhető. A reakcióban először a kevésbé stabil 14-epivinkamin /26/ keletkezik, mely a reakció előrenaladtával a vázolt miliőben a termodinamikailag stabilisabb vinkaminná /21/ volt alakítható.

Az előnyösen vezetett oxidáció eredményeként a reakcióelegyből a rosszul oldódó racém alkaloid /21/ kitűnő hozammal kristályosodik ki.

Elvégezték a szerzők a termék rezolválását is. Az O,O-di-benzoil-borkősavas sóból fölszabadított bázis minden tulajdonságában azonosnak mutatkozott a természetes mintával.

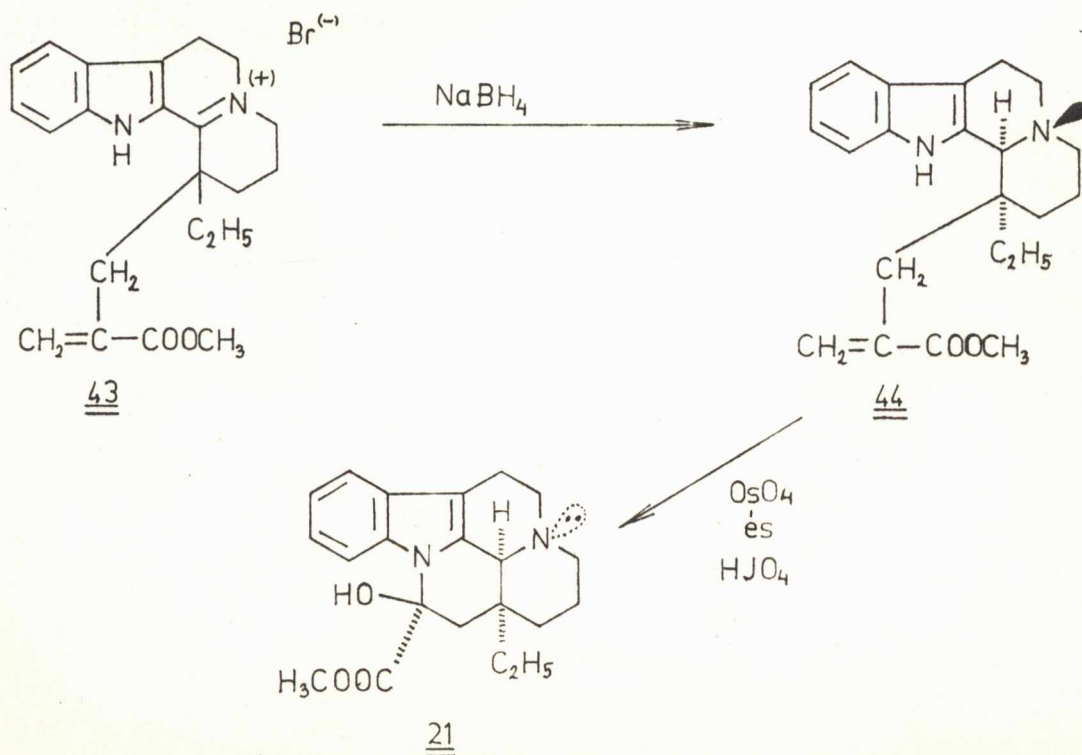
P. Potier és mások /74/ az előzőhöz hasonló, rövid szintézisutat választották a vizsgált alkaloidcsalád főalkaloidjának szintetikus felépítésénél.

Kiindulási anyagként szintén az indolo-kinolizin vázelemet tartalmazó enamint /15/ választották:



Reakciópartnerül pedig a reaktív metil-[2-/bróm-metil/-akrilát] /42/ bizonyult előnyösnek; ugyanis pufferolt rendszerben /pH = 6,85/ elektrofil alkilezés eredményeként az addukt a 43 kinoliziniumsó formájában különíthető el a reakcióelegyből.

A telítés sztereoszelektíven hajtható végre - kizárólagosan cisz izomert /H-Et/ szolgáltatva - nátrium-bór-hidriddel megvalósított kémiai redukcióban.



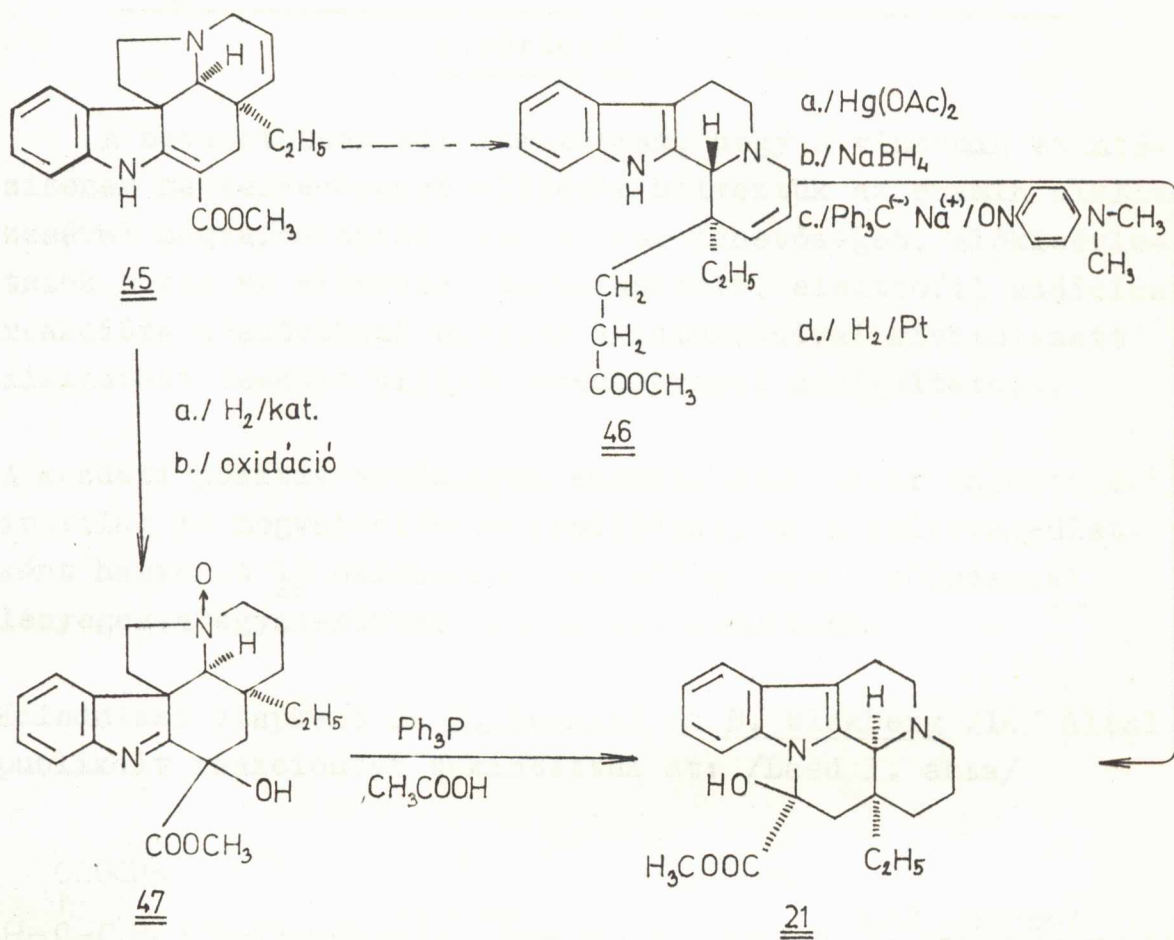
A 44 akrilészter származék infravörös szinképében jelentkezik a transz-gyűrűkapcsolatú kinolizidinekre jellemző Bohlmann-sáv, mely ozmium-tetroxidos és perjódosavas oxidáció eredményeként eltűnik a termék spektrumából.

Az oxidatív behatás során a reakcióelegyből pentaciklusos alkaloid /21/ különithető el mintegy 25%-os nyeredékkal.

Az előzőekben már említett, kedvező élettani hatás velejárójaként számos kutatócsoport foglalkozik a természetes vinkamin szintetikus megközelítése mellett, - más könnyen hozzáférhető alkaloidból - annak félszintézissel megoldható felépítésével is.

Ezen munkák közül kiemelném a belga Omnium Chimique S.A. gyógyszeripari tröszt /-/-taberzoninból végrehajtott félszintézisét /82, 83/.

Időrendi sorrendben először a /-/-taberzoninból /45/ nem részletezett átalakítással a 46 telitetlen észtert nyerték, amit a reakciósorban feltüntetett körülmények között alakítottak át /+/-vinkaminná /21/



Későbbi közleményükben az átalakítást a /-/-N-oxyaspidospermidinen /47/ keresztül valósították meg a megjelölt módon.

A szintetikus és félszintetikus munkák rövid összefoglalásával igyekeztem az alkaloidcsalád névadó alkaloidjának felépítésére irányuló kísérleteket bemutatni és tájékoztatni az olvasót az alkaloidkémia ezen területének jelenlegi állásáról.

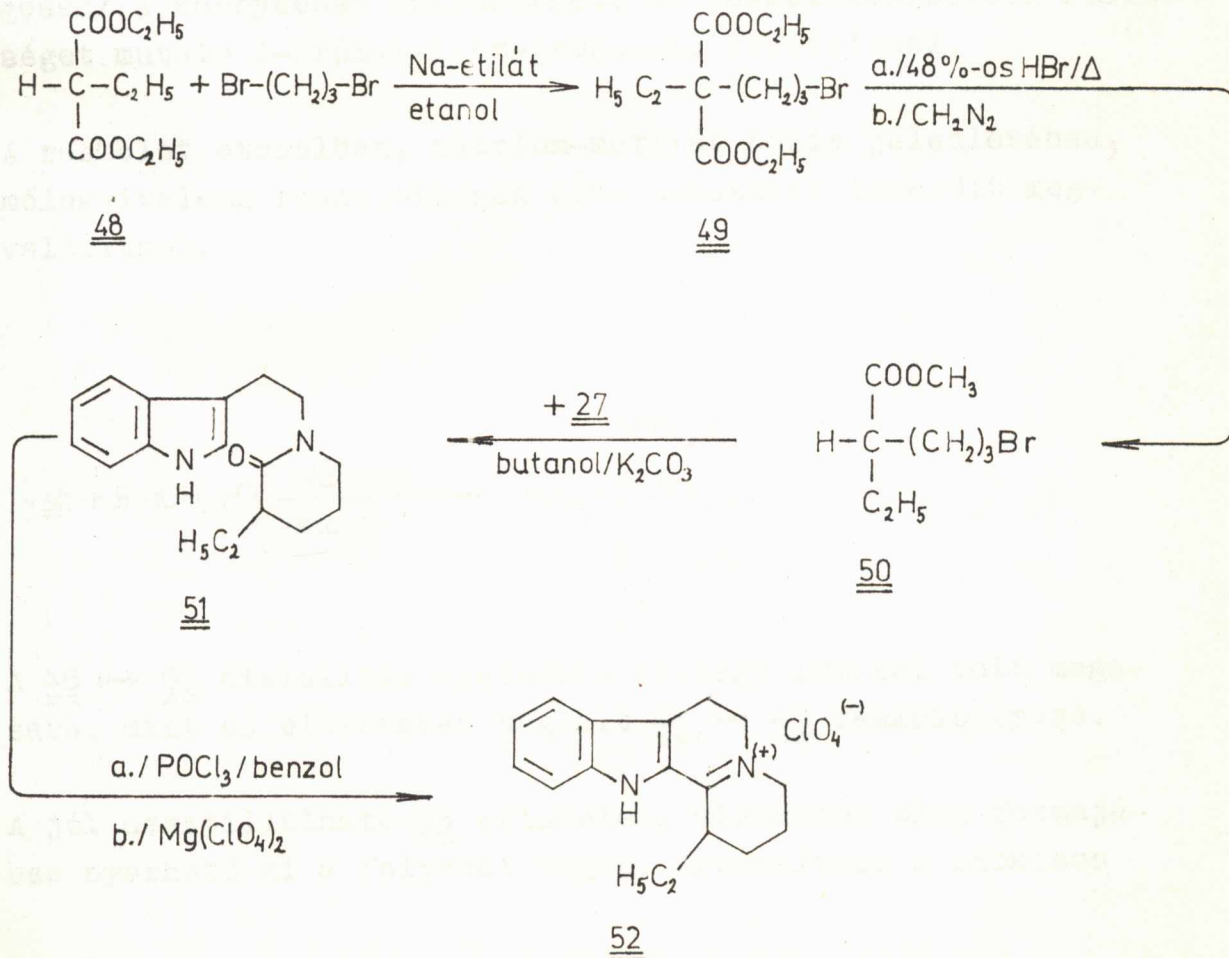
II. R é s z

A/1. A 15 tetraciklusos enamin előállítására irányuló kísérletek

A bevezetésben már rámutattam, hogy a vinkamin szintézisének megtervezésekor előtérbe helyeztük az enamin alkilezésével megvalósítható szintetikus lehetőséget. Előkísérleteink során az előnyösen megválasztott, elektrofil addíciós reakcióra készíthető partner alkalmazásával kivitelezett alkilezési reakció biztató eredményeket szolgáltatott.

A kezdeti pozitív eredmények azonban csak akkor válhattak iparilag is megvalósítható realitássá, ha a kulcsvegyületként használt 15 szintézisét az eddig ismert módszernél lényegesen egyszerűbben tudjuk megvalósítani.

Kiindulási alapként az E. Wenkert és B. Wickberg /16/ által publikált reakcióutat tekintettük át: /Lásd 1. ábra/



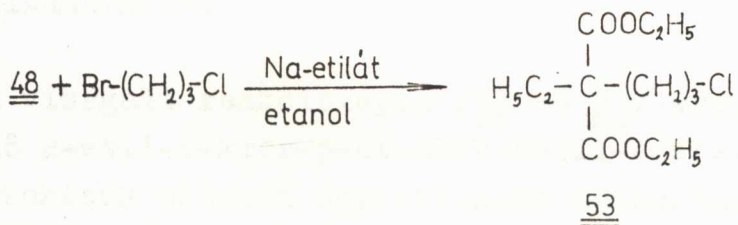
1. ábra.

Az ábrából egyértelműen kitűnik, hogy a felírt reakciósor minden lépése - bár jelentős kémiai realitással bír - módosításra szorul. Ez legszembetűnőbben talán a 49 → 50 átalakításból érzékelhető; ugyanis az erősen korrózív hidrogénbromid, továbbá a metilezőszerként használt diazo-metán ipari méretben való alkalmazása a jelenlegi technikai felkészültség mellett szinte megoldhatatlan.

A reakciósor adta lehetőséget kiaknázandó, olyan módosításokat kíséreltünk meg alkalmazni, mely az 1. ábrán feltüntetett reakciók lényegét nem befolyásolja, de annak lépésenkénti nyeredékét emeli.

Célszerűnek látszott a 48 alkilezését a két azonos reakciókészségű pontot tartalmazó 1,3-dibróm-propán helyett /melynél jelentős alkilezőszerfelesleg alkalmazása vált szükségessé/ a könnyebben hozzáférhető és reakciókészségben különbséget mutató 1-bróm-3-klór-propánnal kivitelezni.

A reakciót etanolban, nátrium-metilát bázis jelenlétében, molekulavilens reakciótársak alkalmazásával sikerült megvalósítani.

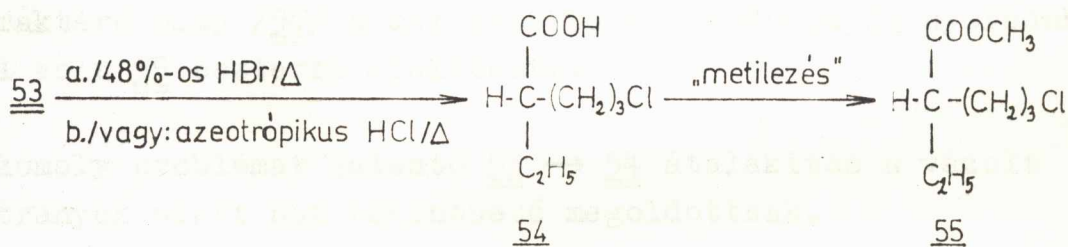


A 48 → 53 átalakítás nyeredéke mintegy 10%-kal volt magasabb, mint az előzőekben taglalt 48 → 49 reakciólépése.

A jól desztillálható 53 szintelen, viszkózus olaj formájában nyerhető ki a folyamat végén. Azonosítása a szokásos

elemanalizisen kívül, spektrális uton /infravörös és mágneses rezonancia szinképei alapján/ is megtörtént.

A továbbiakban a 49 \rightarrow 50 reakciólépés analógiájára az 53 diészternek racionális átalakítását végeztük el. Először az 53-nak 48%-os hidrogén-bromiddal kivitelezett hidrolizise és azt követő dekarboxilezése során nyert monokarbonsav /54/ metilezését kívántuk üzemi körülmények között is megvalósítható módon megoldani.



Sikeresen volt megvalósítható az észteresítés metanolban, nyomnyi koncentrált kénsav alkalmazásával, továbbá azon esetben is, amikor a kénsav helyett p-toluol-szulfonsavat vagy előnyösebben Varion K.S. gyantát alkalmaztunk katalizátorként.

A vizsgált reakciólépés /53 \rightarrow 55/ eredményeként megjelenő 2-etil-5-klór-pentánsav-metil-észter szerkezetét a szokásos módokon egyértelműen igazoltuk.

Nyitott kérdés maradt azonban továbbra is az 53 \rightarrow 54 átalakítás, az alkalmazott, erősen korrózív bróm-hidrogénsav miatt.

Ennek kiküszöbölése végett először - bár nem végleges módszernek feltételezetten - azeotrópikus összetételű sósavval kíséreltük meg a nevezett átalakítást /hidrolizist és az azt követő dekarboxilezést/ végrehajtani.

A vizes sósavoldat alkalmazása - az ismeretes hátrány mellett - egyéb okból sem volt előnyös. Ugyanis míg vizes bróm-hidrogénsavval az átalakítás mintegy 30 óra alatt volt megvalósítható, addig a kevésbé reaktív partnerrel az időigény 125 órára növekedett.

Az utóbbiakban vizsgált körülmények között nyert savas karakterű olaj /54/ a már ismertetett módokon jó nyeredéssel volt 55 észterré alakítható.

A komoly problémát jelentő 53 → 54 átalakítás a vázolt hátrányok miatt nem tekinthető megoldottnak.

Kézenfekvőnek látszott a számunkra előnytelen haloidsavak helyett a kevésbé korrózív tulajdonságokkal rendelkező vizes kénsavat alkalmazni reakciótársként a vizsgált folyamat során.

Az előzőekben ismertetett lépés analógiájára először 50 súly %-os kénsavval kíséreltük meg a hidrolizist és az ezt követő dekarboxilezést megvalósítani. A forrásban lévő reakcióelegyből kivett minta feldolgozása során nem sikerült jól definiálható termékhez eljutnunk. A reakció során elkülönülő olajos termék desztillációja mindig anyagkeveréket szolgáltatott. Kvalitatív elemzése során megállapítottuk, hogy az elkülöníthető rész jelentéktelen hányada oldódik csak lúgban, /savas karakterű anyagot jelezve/ míg a lúgban oldhatatlan maradék is keveréknek minősült.

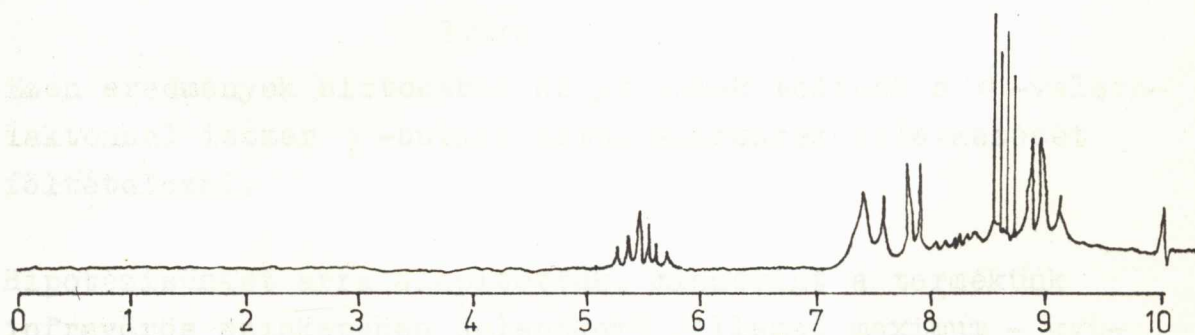
Eredményesnek mutatkozott az a reakciókörülményváltoztatás, miszerint a kénsav koncentrációját az előzőhöz képest lényegesen megemeltük.

Optimálisnak a 65 súly %-osnál töményebb, vizes kénsavoldat alkalmazása bizonyult.

Néhány órai forralás után a meginduló, erős szén-dioxidgáz fejlődés jól indikálta a reakció előrehaladását. A gázfejlődés megszűnése után /16-20 óra/ vizsgálva a reakcióelegyet, abban a várt, savas karakterű anyag már nem volt kimutatható.

A reakcióelegy tetején elkülönülő olaj lúgban oldhatatlan. A jól megtisztított termék az elemanalízis adatai szerint halogént nem tartalmaz és $C_7H_{12}O_2$ bruttóképlettel jellemezhető. A viszkózus olajnak film alakjában fölvetett infravörös szinképében 1765 cm^{-1} -nél jellemző maximuma van, magmágneses rezonancia szinképében $\tau = 5,4-5,5$ között sextetre fölhasadó, egy hidrogén intenzitású jel található.

Figyelemreméltónak volt ítéltető továbbá a szinkép $\tau = 8,5-9$ érték közötti vonalgazdagsága /lásd: 2 ábra/.

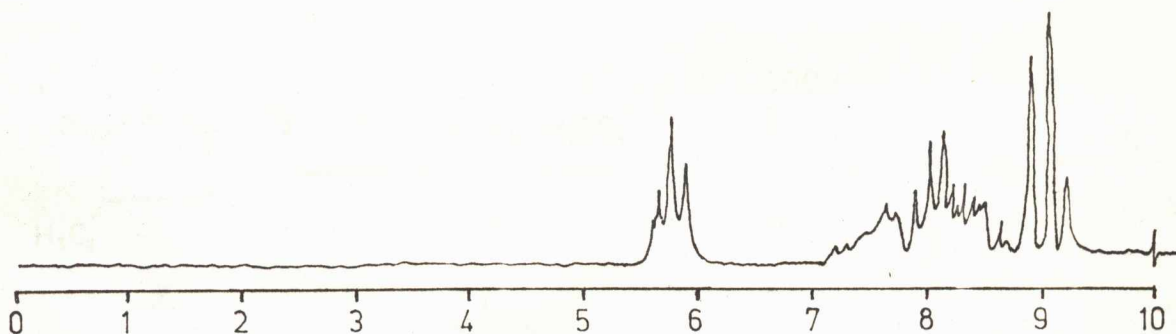


2. ábra.

Az anyag kémiai tulajdonsága, továbbá spektroszkópiai jellemzői alapján a terméknek belsőészter szerkezetet tulajdonítottunk.

Egyértelműnek látszott a stabilis, hattagú δ -valerolakton keletkezését föltételezni. Más - a későbbiek során részletezett - úton előállított és egyértelműen igazolt szerkezetű 2-etil-5-pentanolid infravörös szinképében azonban a vizsgált termékénél alacsonyabb 1740 cm^{-1} értéknél jelenik meg a jellemző maximum.

Magmágneses rezonancia szinképeiket összehasonlítva jól látható, hogy a két anyag hasonló körülmények között felvett szinképei jelentősen eltérnek egymástól. /lásd 2. és 3. ábra; a 3. ábra a 2-etil-5-pentanolid N.M.R. szinképét mutatja./

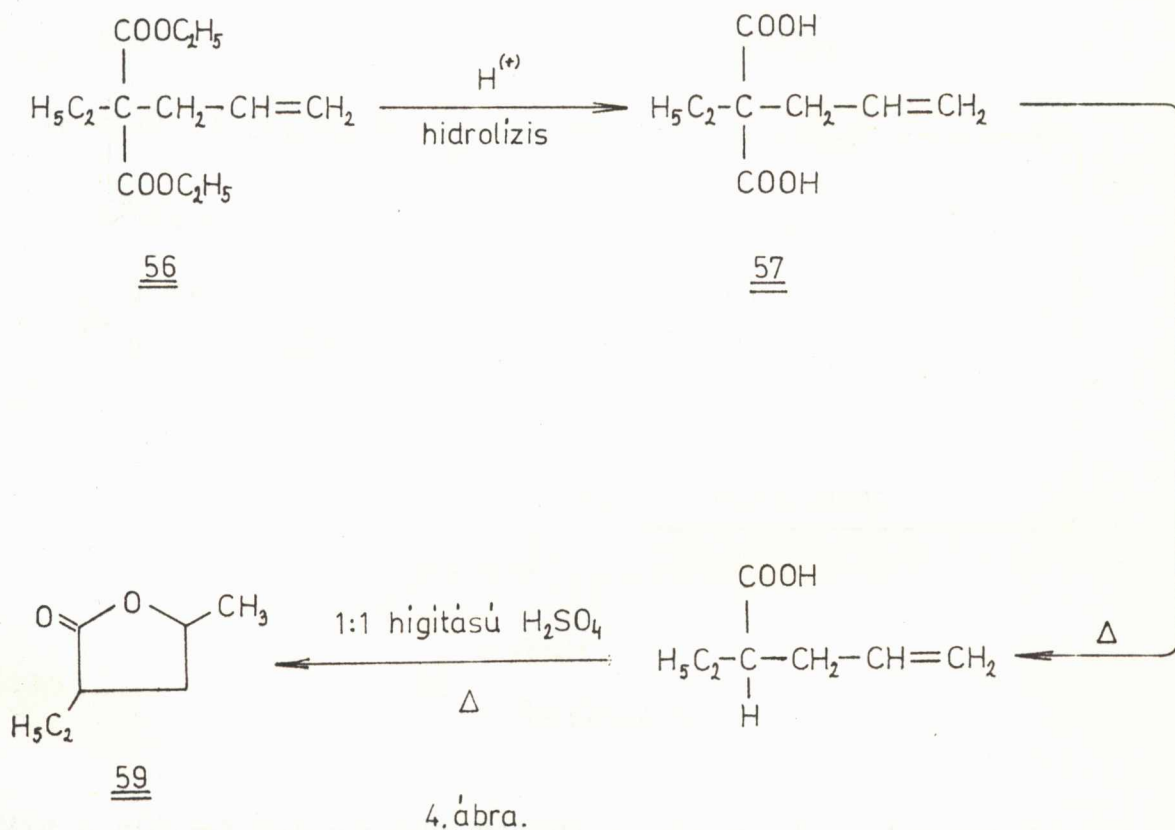


3. ábra.

Ezen eredmények birtokában kénytelenek voltunk a δ -valerolaktonnal izomer γ -butirolakton származék keletkezését föltételezni.

Hipotézisünket arra alapítottuk, miszerint a termékünk infravörös szinképében jelentkező jellemző maximum - gyűrűfeszülést jelezve - mintegy 20-30 hullámszámmal nagyobb értéknél jelentkezik, továbbá az anomális N.M.R. szinkép is jó egyezésben van egy azonos bruttóképletű, kétszeresen szubsztituált γ -butirolakton származék feltételezett

adataival. Az öttagú lakton származék szerkezetének egyértelmű bizonyítását adta - az irodalomból /102/ ismertetes módon - totálszintézissel történő felépítése: /4. ábra/

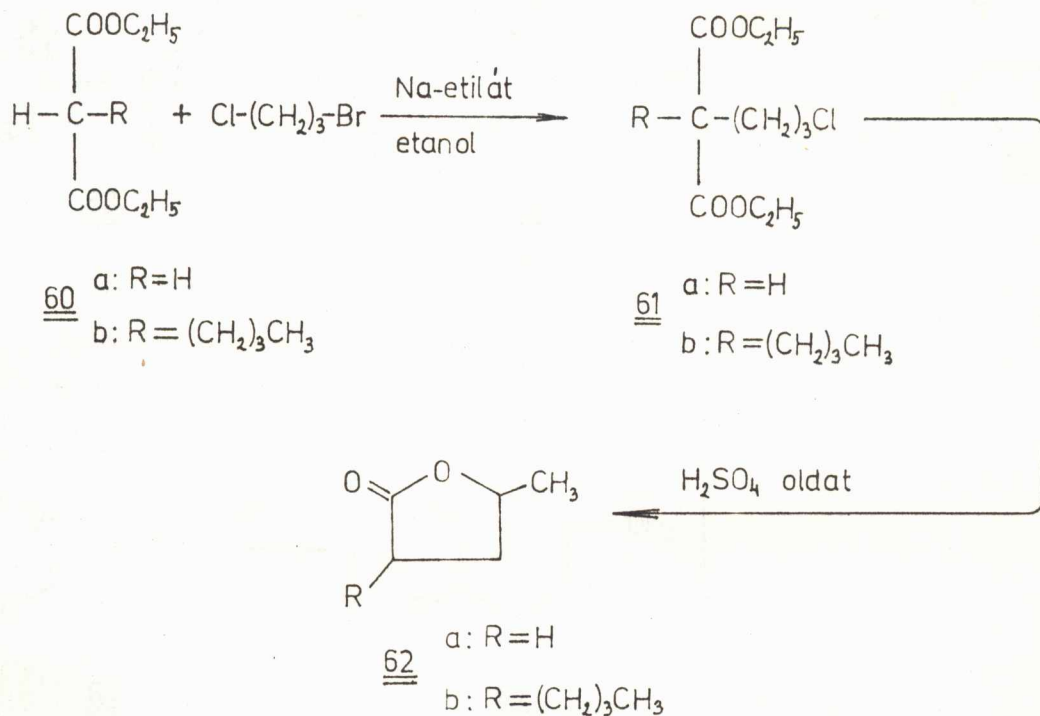


Az ábrán feltüntetett reakciósorozat megvalósításaként elkülöníthető 59 lakton minden tulajdonságában azonosnak mutatkozott az előzőekben taglalt "mellékút" eredményeként nyert termékkel.

Az érdekesnek talált átalakulás reakciókörülményeinek vizsgálata során megállapítottuk, hogy az csak egy határkoncentráció fölött /kénsavra nézve: 65 súly %/ játszódik le egyértelműen és elfogadható nyeredékkal.

A határkoncentráció alatt maradvá, mindig heterogén termékhez jutottunk el.

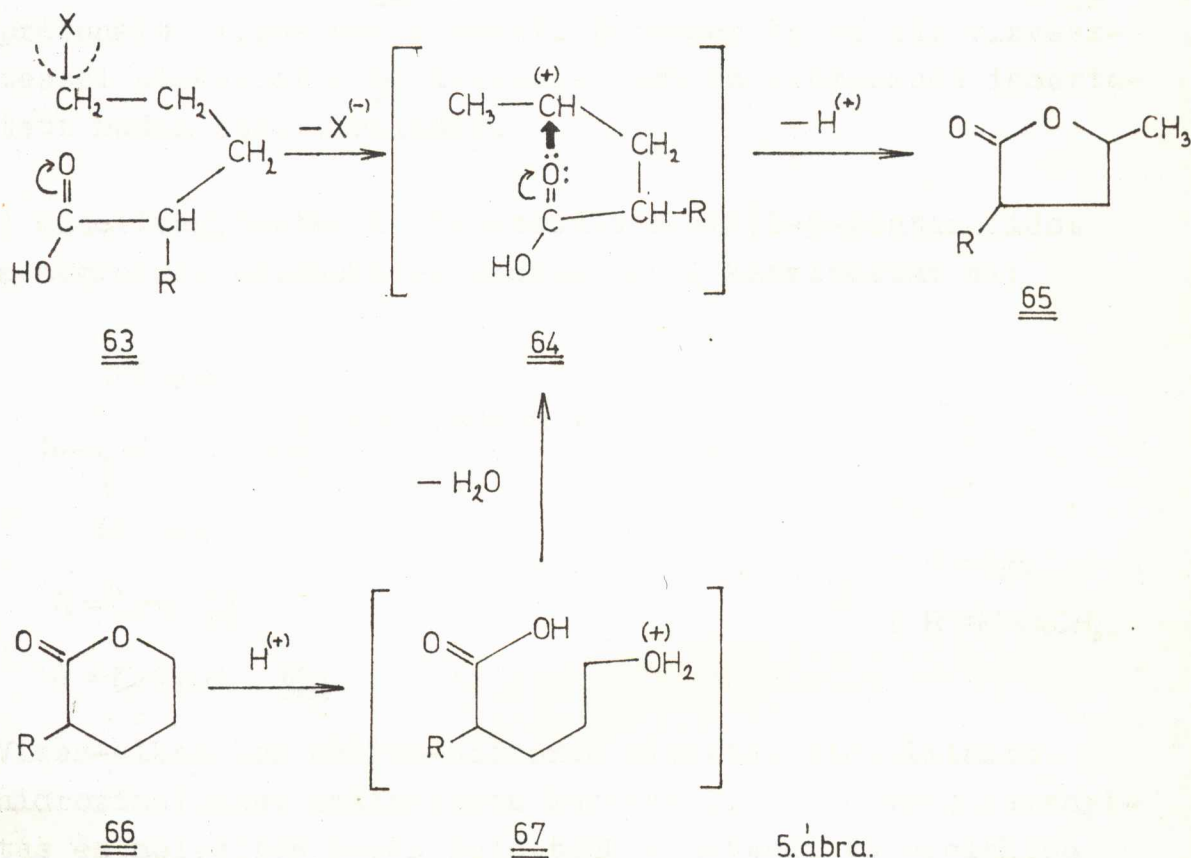
A vázolt reakció általánosítása végett további modellvegyületeken is megkíséreltük elvégezni a nevezett átalakítást.



Míg a 60b → 61b → 62b reakciólépés a várakozásnak megfelelően jó nyeredéssel volt megvalósítható, addig dietil-[3-/klór-propil/]-malonát-tal /61a/ /106/ nem sikerült a várt 62a laktont előállítani.

A kísérletek során tapasztalt reakcióeredményeket a következőképpen értelmeztük. /lásd 5. ábra/ A malonészter származékok hidrolizise és dekarboxilezése időben gyors folyamat, /a széndioxid fejlődése a reakció előrehaladását jól indikálja/ ezt követően a keletkező 63 pentán-sav származék halogéneliminációval és hidrogénvándorlás-

sal alakul át a 64 karbóniumkationná:



5. ábra.

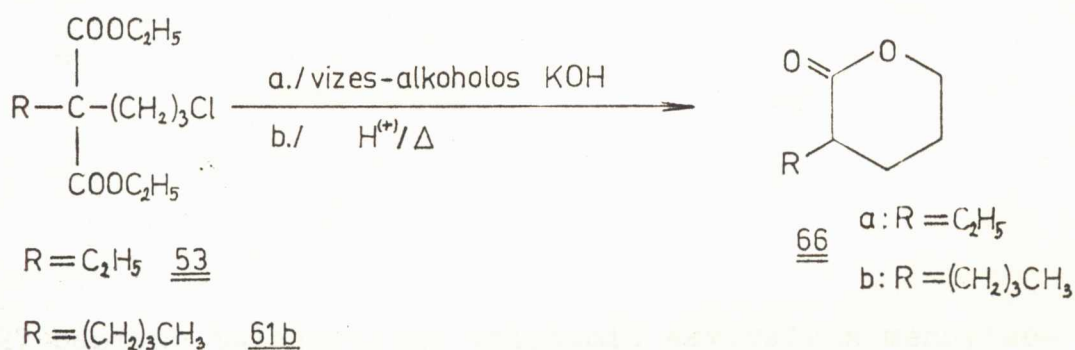
Ezután a karboxilcsoport karboniloxigén atomja intéz nukleofil támadást a pozitív töltésű szénatom irányába, majd az végül protonvesztéssel stabilizálódik és eredményezi a 65 általános képlettel jellemezhető laktont.

Az említett nukleofil támadás sikeressége nagymértékben függ a R-csoport jellegétől, ugyanis alkilhelyettesítők /etil, n-butil/ esetén a vázolt átalakítás jó nyeredékkal valósítható meg, míg $R = H$ esetén a reakció nem játszódik le.

Hasonló eredményt észleltünk abban az esetben is, amikor a 66 általános képlettel jellemezhető 2-alkil-5-pentanolidot / $R =$ etil, n-butil, de hidrogén nem!/ az előzőekben említett reakciókörülmények között reagáltattuk.

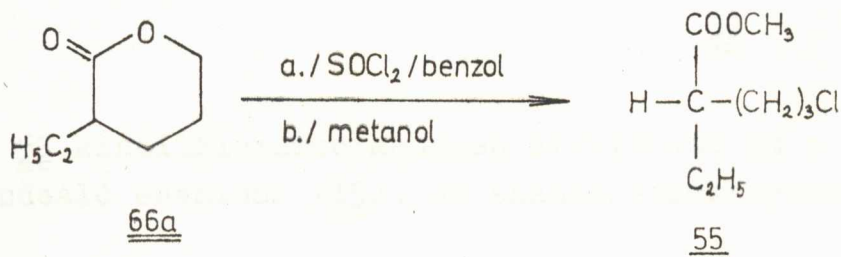
Ebben az esetben a 66, proton hatására fölnyilik és a 67 protonált hidroxisav átmeneti terméken keresztül vízvesztéssel alakul át a 64 kationná, ami az előzőekben ismertetett módon stabilizálódik.

A modellvegyületként fölhasznált 2-alkil-5-pentanolidot a megfelelő malonészter származékból készítettük el:

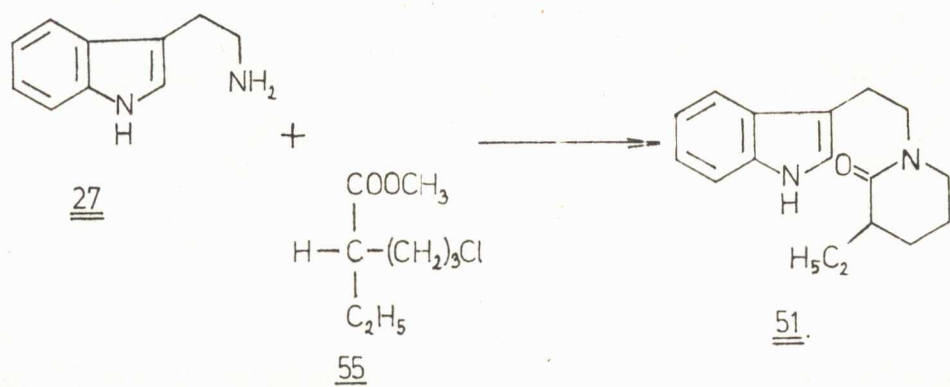


Vizes-alkoholos kálium-hidroxid oldattal előállítható hidroximalonsav származékon keresztül, azt követő savanyítás és melegítés során jutottunk a hattagú valerolakton származékhoz /66a és b/. A stabilisnek ítélt származékok /66a és b/ az irodalomban nem ismeretesek, azonosításukat a szokásos és egyértelműséget biztosító módon hajtottuk végre.

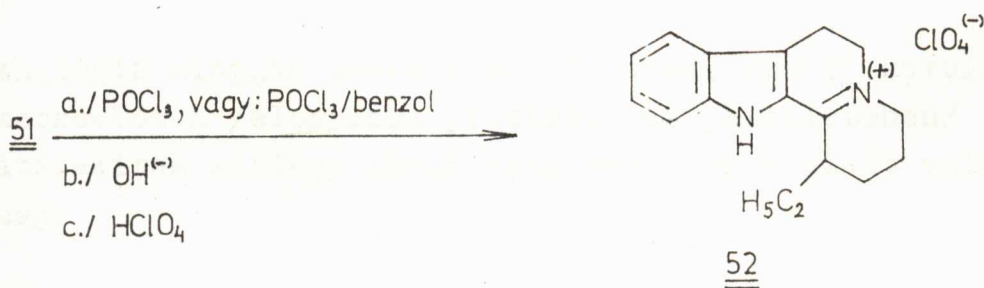
A 66a belsőészter jellegénél fogva tionil-kloriddal savkloriddá volt konvertálható, ami preparálás nélkül, vízmentes metanolban az 55 halogéntartalmú származékká alakítható.



A több oldalról történő megközelítés kapcsán előállított 55 "klórészter" származék alkalmas reakciópartnernek minősült a 15 enaminn előállítása során.

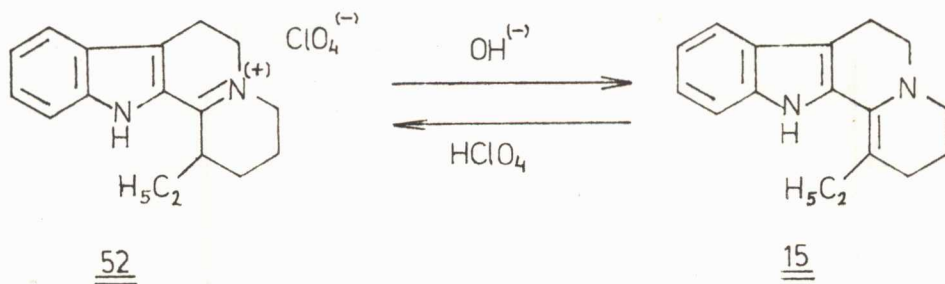


A 27 bázikus tulajdonságú triptamin ekvivalens mennyiségű 55, részletekben történő adagolásával alakítható át az 51 laktámmá. Oldószerként n-butanol, vagy előnyösebben xilol alkalmazható. Kondenzálószerként vízmentes kálium-karbonátot használtunk. A benzol-petroléter keverékoldószerből kitűnően kristályosítható laktám /51/ benzolban, foszforil-kloriddal, vagy oldószer nélkül in szubsztancia ciklizálható, és a reakciótermék, perklorát sója /52/ formájában elkülöníthető.



Az 52 kinoliziniumsó könnyen alakítható át a vele korrespondáló enaminná /15/. Az enaminn érzékenységét és rossz

kezelhetőségét /olajos konzisztenciájú, nem desztillálható anyag/ figyelembe véve, enamín forrásként a jól definiálható kinoliziniumsót használtuk.

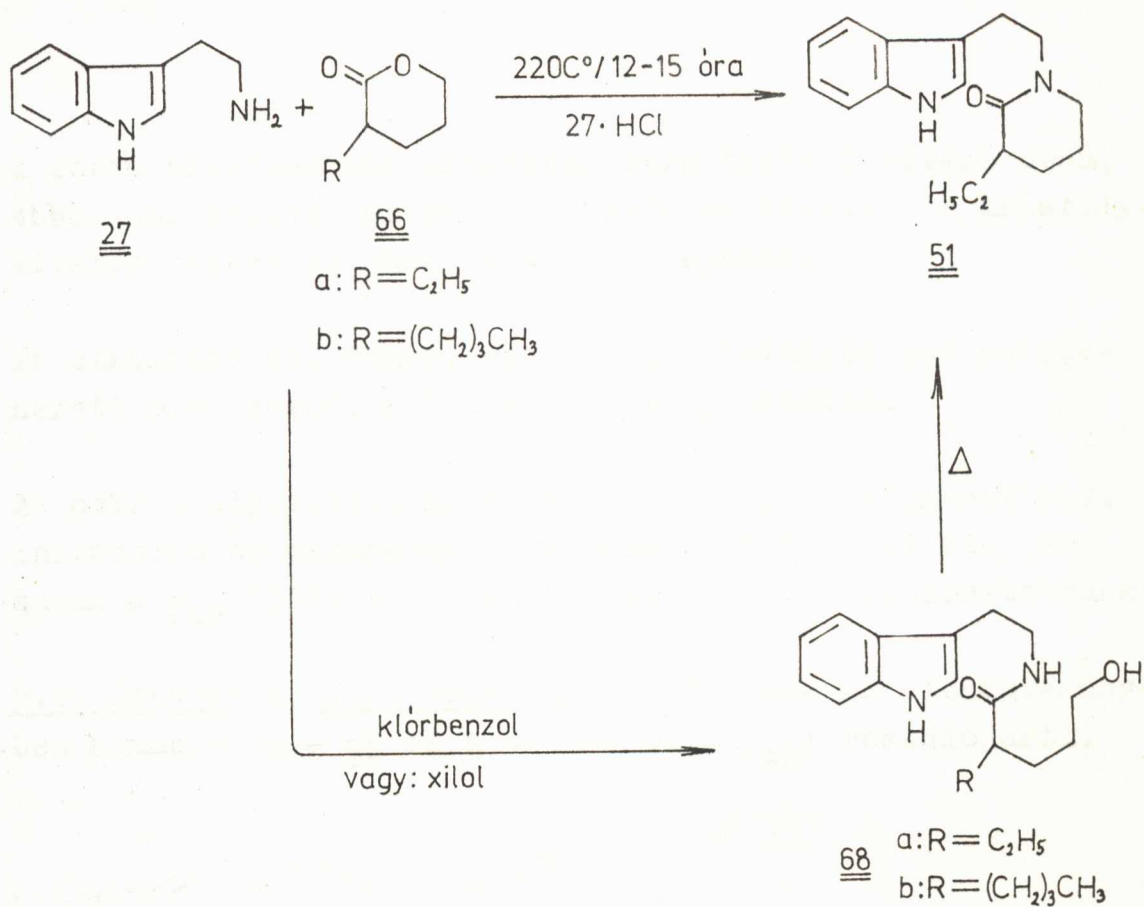


Az 52 → 15 átalakítás a pH változtatásával könnyedén megvalósítható, ennek megfelelően a potenciális enaminként tekinthető 52 szintézise egyuttal a fejezet címében szereplő enaminnak az előállítását is jelenti.

F.B. Zienty és munkatársai, /103/ továbbá S.M. McElvain és mások /104/ az 1940-es évek végén jól általánosítható módszert tettek közzé laktonoknak primer aminokkal, laktámmá alakítására.

A vázolt reakciókörülmények között /110-270 C°; 3-6 óra/, oldószer nélkül, a vizsgált folyamat jónak mondható nyeredékkel volt megvalósítható.

Analógia alapján iners atmoszférában, 220 C° körüli hőmérsékleten /előnyösen protonforrás jelenlétében/ a 27 → 51 átalakítás mintegy 12-15 órás reakcióidő alatt valósult meg.



A hosszú reakcióidő és a magas hőmérséklet alkalmazásának előnytelen volta miatt kísérletet végeztünk a nehézkes, ömledékben végrehajtott reakció kiküszöbölésére. Sikeresnek bizonyult azon elképzelésünk, miszerint a folyamat oldószerben is megvalósítható.

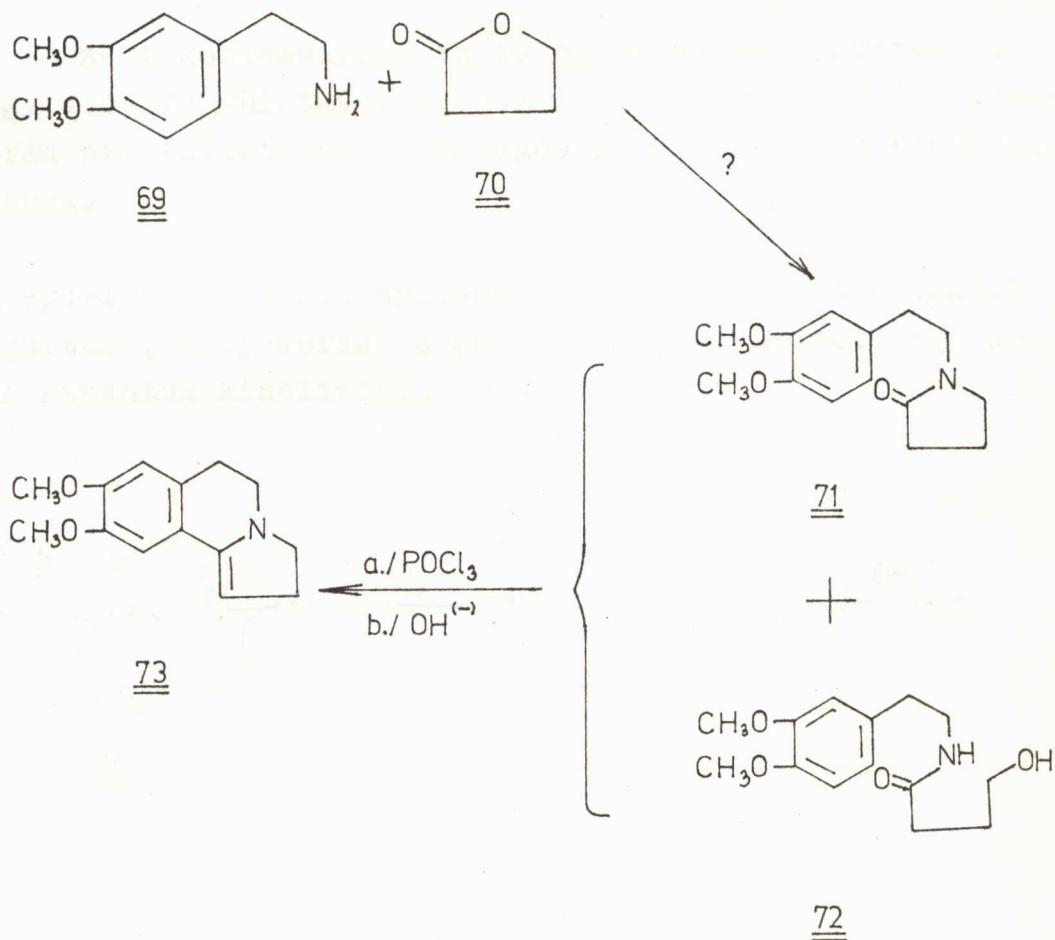
Az előnyösnek mutató klór-benzol, vagy xilol forráspontján végrehajtva a reakciót már rövid idő után elfogy a kiindulási bázis /27/ a rendszerből. A reakció előrehaladása vékonyrétegekromatográfiásan jól követhető. Figyelemreméltó azon felismerés, miszerint a képződött termék a vizsgált benzol-metanol kromatográfiás rendszerben /poláros jellegénél fogva/ kisebb sebességgel fut, mint a reakcióeredményként várt és összehasonlítható anyagként fölcsöptetett 51 laktám.

A forró oldatnak szobahőmérsékletre történő hűtése után, abból jól fejlett kristályok kezdenek kiválni. A kristálykiválás jégszekrényben tovább gyarapszik.

Az elkülöníthető fehér, csillogó, kristályos por halogénezett oldószerből kitűnően kristályosítható.

Az átkristályosított minta elemzése során /elemanalízis, infravörös és magmágneses rezonancia szinképei alapján/ annak a 68a "hidroxisavamid" szerkezetet tulajdonítottunk.

R.V. Stevens és M.P. Wentland /105/ 1968-ban előközleményben számolt be a 69 és a 4-butanolid /70/ reakciójáról.



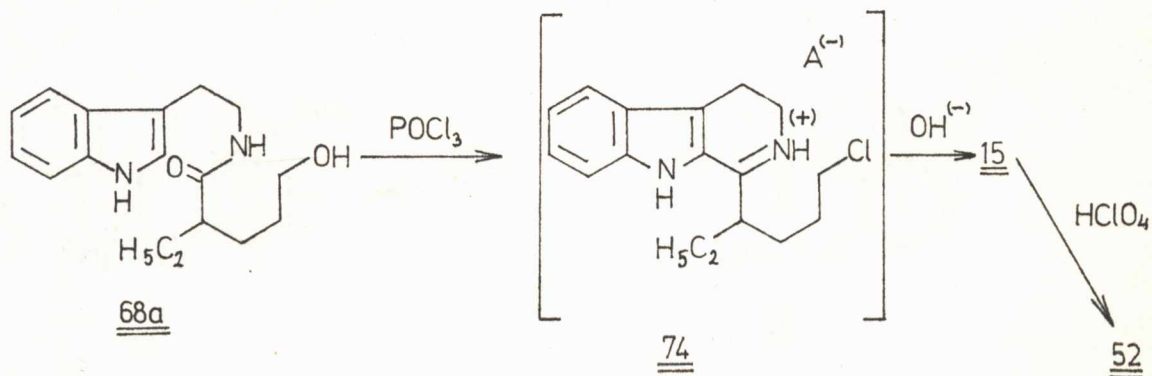
6. ábra.

A folyamat eredményeként izolált 71 és 72 egymás mellett keletkezett, mely keverék formájában foszforil-kloriddal triciklikus indolizinium sóvá, illetve azzal analóg enaminná /73/ volt alakítható. /lásd: 6. ábra/ A vizsgált reakció /69 + 70 \rightarrow 71 + 72/ eredményeként megjelenő termékek valószínűleg oly módon keletkeznek, hogy első lépésben a 70 acilezi a 69 amint, aminek eredményeképpen a 72 addíciós termék a primer képződmény. A továbbiakban a 72 vízvesztéssel alakulhat át a 71 laktámmá. Ezt a teóriát átültetve a saját példánkra, reálisnak látszott a 68a származéknak az 51 laktámmá való alakítása.

A 68a olvadáspontja fölé melegítve, spontán vízvesztés eredményeként, kitűnő hozammal volt az 51 származékká alakítható.

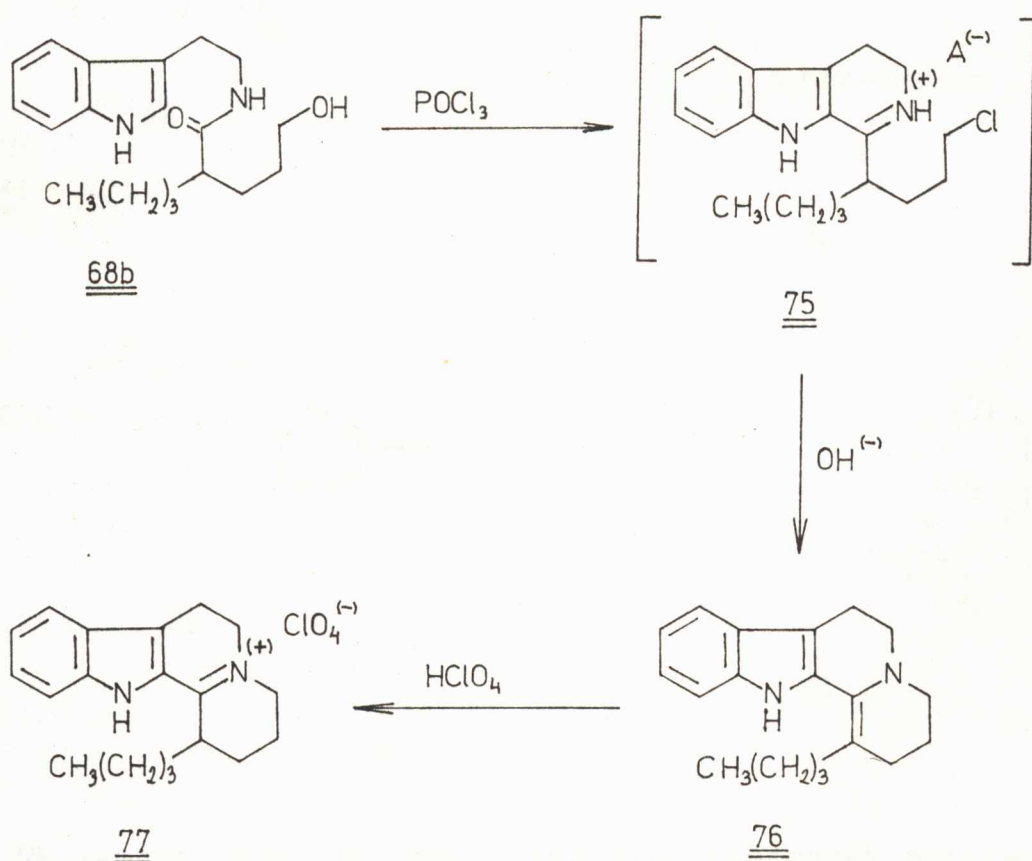
Az idézett közleményből az is egyértelműen következik, hogy a célvegyületként megjelölt enamin /15/ előállítása során nem feltétlenül szükséges az 51 laktámot elkülönítenünk.

Elképzeléseinket bizonyítandó, olyan kísérletsorozatot végeztünk, mely során a 68a "hidroxisavamidot" egy lépésben kivántuk kinoliziniumsóvá alakítani:



A Bischler-Napieralsky-tipusú gyűrűzárást 68a \rightarrow 74/ forrásban lévő foszforil-kloriddal, rövid reakcióidő alatt /1-2 óra/ valósítottuk meg. A 74 β -karbolin származék a feldolgozás során /vizes lúggal történő kezelés eredményeként/ a 15 enamint, vagy előnyösebben, vizes perklórsav-oldattal leválasztható perklorát sóját 52/ eredményezi. /lásd 74 \rightarrow 15 \rightarrow 52 átalakítás/

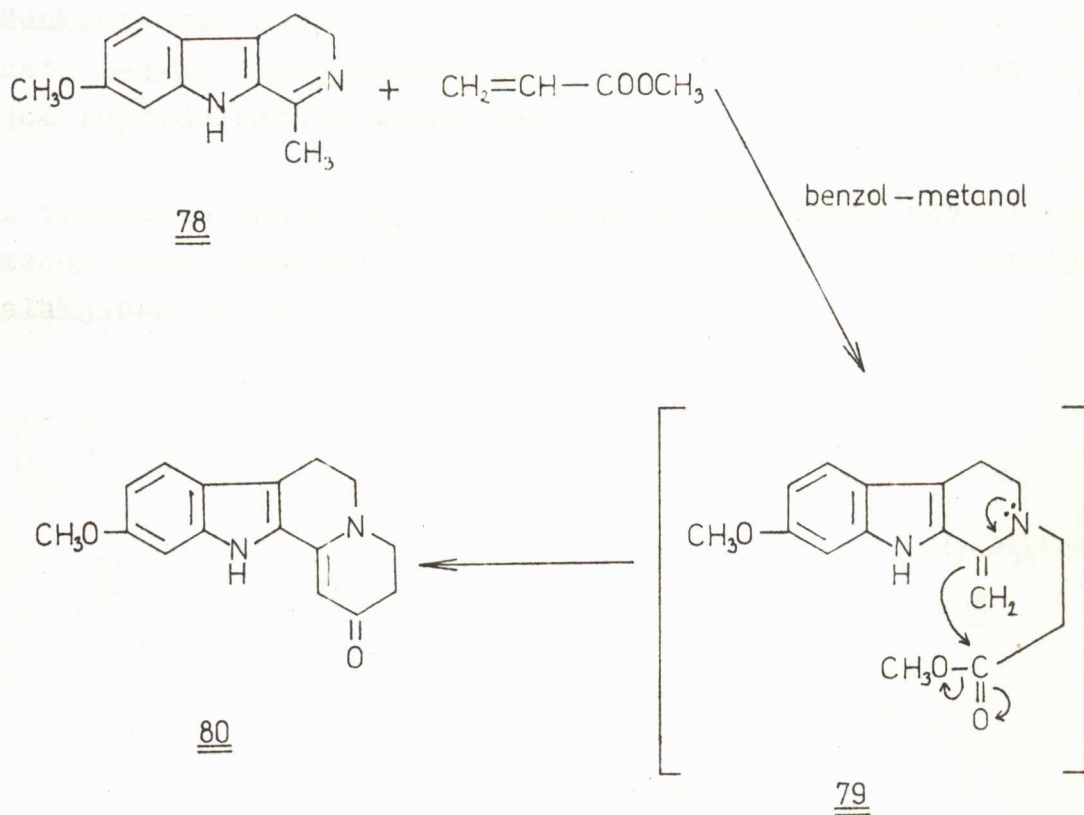
Az előbbieken vázolt reakciósor analógiájára sikerült elvégezni a 27 \rightarrow 68b átalakítást, illetve folytatásként a 68b \rightarrow 75 \rightarrow 76 \rightarrow 77 lépéseket is. A sárga, kristályos perklorátsó jó hozammal volt izolálható a folyamat záró lépéseként.



A kulcsvegyületként minősíthető 15 enamin előzőekben taglalt előállítására ilymódon ipari méretben is megvalósítható realitássá vált.

A jó nyeredékkal izolálható 66a, triptaminnal /27/, hidroxisavamidon /68a/ keresztül alakítható át a 15, perklórsav addíciós termékévé /52/.

Atta-ur-Rahman 1972-ben a Journal Chemical Society-ben /107/ beszámolt egy igen érdekesnek ítéltető átalakításról:



7. ábra.

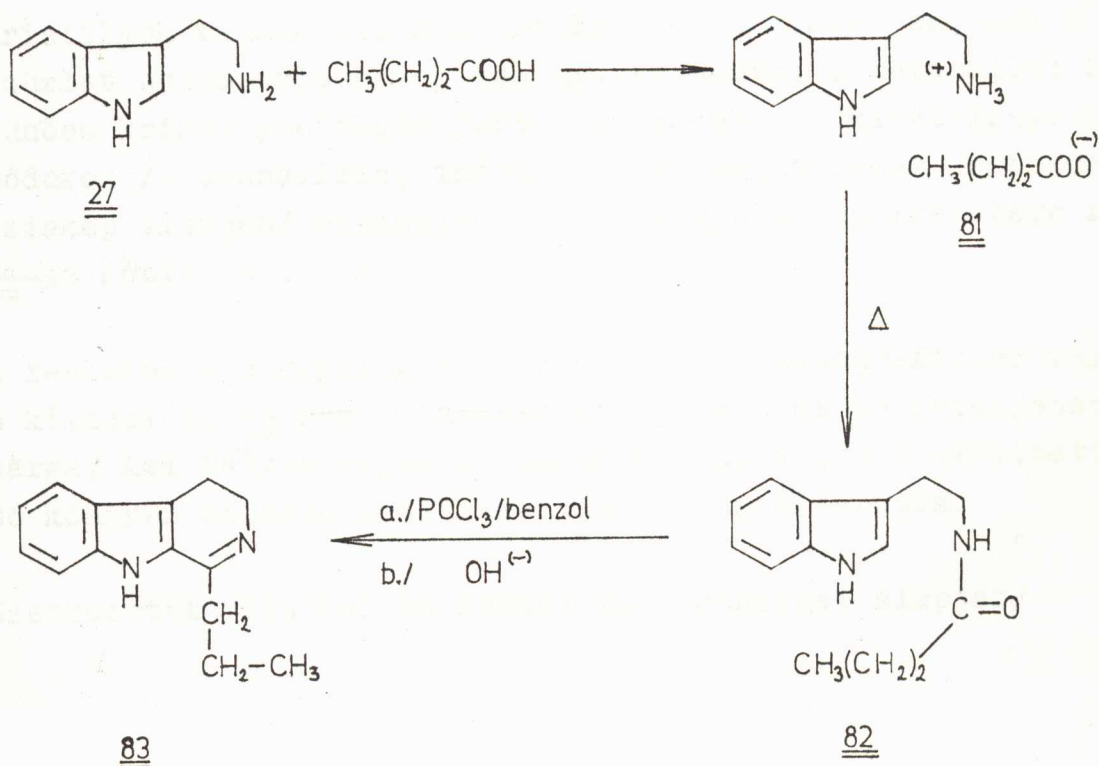
A 78 1-metil-3,4-dihidro- β -karbolin származék metil-akriláttal, benzol-metanol keverékoldószerben, fénytől elzárt körülmények között kitűnő nyeredékkal /72%/ a 80 ketonná alakítható.

A reakció érdekességeként emlithető akrilsavészter addíció a β -karbolin származékból levezethető enaminnon keresztül valósul meg /79/, majd molekulán belüli nukleofil támadás eredményeként nyerhető a 80 tetraciklusos származék. /lásd: 7. ábra/

Szinte önmagától adódott az a lehetőség, hogy a MTA Alkaloid-kémiai Kutatócsoportban számos esetben sikeresen alkalmazott β -karbolin származék fölhasználásával kíséreljük meg a 15 enamint, illetve a 80-nal analóg keton-származék előállítását - az előbbieken említett analógiájára - megvalósítani.

Munkahipotézisünk értelmében először az előnyösen alkalmazható 1-n-propil-3,4-dihidro- β -karbolin elkészítését kellett jól reprodukálható módon megoldani.

A triptamin bázis /27/ etilacetátos oldatából ekvivalens mennyiségű n-vajsav hozzáadásával selymesfényű kristályok alakjában válik ki a 81 butirát só.



A sónak, olvadáspontja fölé történő melegítése kapcsán víz-vesztés indul meg, amit 190-195 C⁰-os fürdőhőmérsékleten mintegy 45 perc alatt tekinthetünk befejezettnek. A visszamaradó olaj /82/ elkülönítés nélkül, benzolban, foszforil-klorid kondenzáló ágenssel β -karbolinsóvá, azt követő lúgosítással pedig a 83 származékká alakítható.

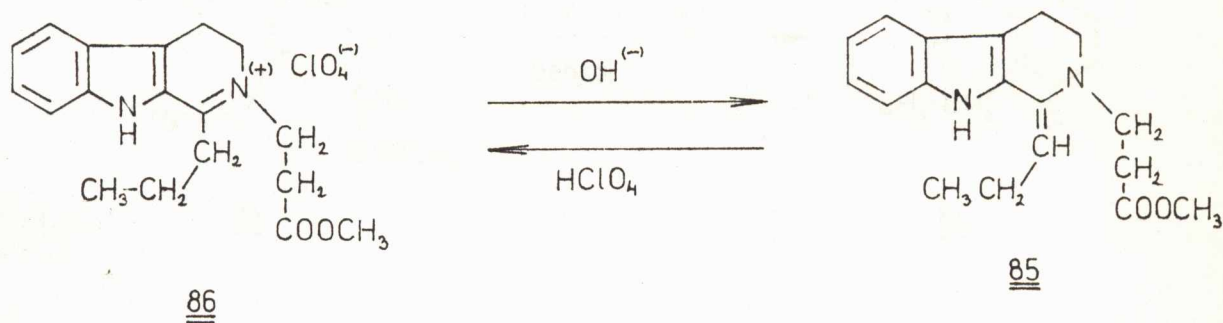
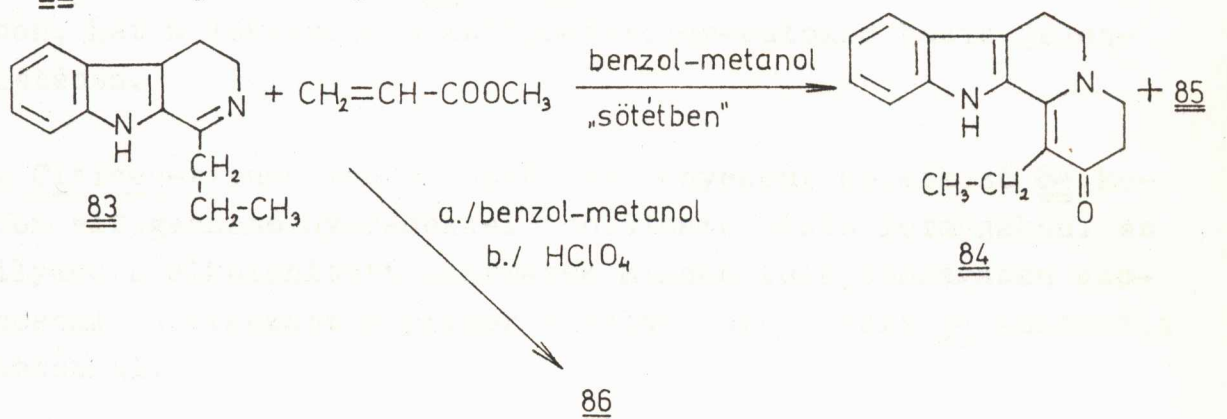
A bázis kristályosítással analitikailag tiszta állapotba nem hozható. A belőle vizes perklórsavval leválasztott, addíciós sója vizből kitűnően kristályosítható. A tiszta perklorát sóból felszabadított 83 β -karbolin bázis az alkalmazott reakció során primer nyeredékként elkülönített, "nyers" bázissal azonos minőségűnek bizonyult.

A 83 reakcióját akrilsav-metil-észterrel benzol-metanol keverékdőszszerben, az elegy forráspontján valósitottuk meg. A várt eredményt csak iners atmoszférában és a fénytől aluminiumfóliával védett reakciómegvalósítás esetén észleltük. A lehűlő reakcióelegyből kapargatásra jól fejlett, fehér kristályok válnak ki. A kristálykiválás szegényes, ami a szűrllet betöményítésével sem gyarapítható. A metanolból kitűnően kristályosítható port a szokásos szerkezetvizsgálati módokon /elemanalizis, infravörös és magmágneses rezonancia szinkép alapján/ azonosítottuk. A vegyület szerkezetére a 84-es képletet irtuk föl.

A reakcióelegy anyalúggjából /melyben kromatográfiásan már a kiindulási 83 nem mutatható ki/ perklorát só formájában sárga, kristályos anyag különíthető el. A jól tisztítható só könnyen hozható analitikailag tiszta állapotba.

Szerkezetét /fizikai és kémiai tulajdonságai alapján/

a 86-os képlettel jellemeztük.



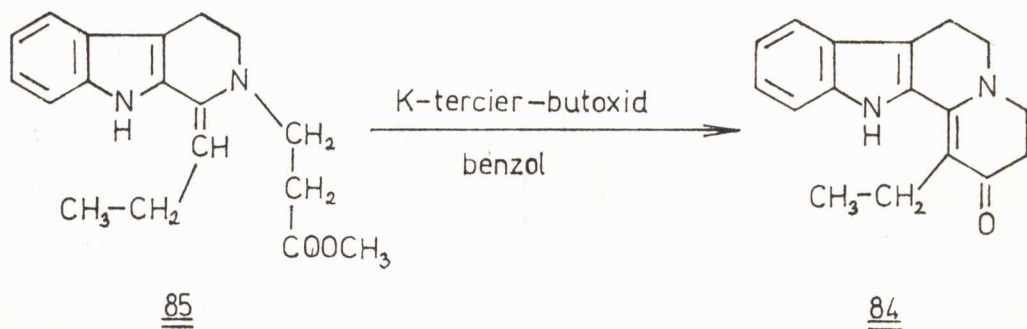
Ha a fentiekben vizsgált reakciót szokásos körülmények között hajtottuk végre, akkor a reakcióelegyből csak egy termék /86/ izolálható só formájában.

Kézenfekvőnek látszott azon elképzelés, miszerint a 86 sóból főlzabadiott 85 bázis "sötétben", benzol-metanol keverékoldószer forráspontján várhatóan tetraciklusos ketonná /84/ alakítható.

A várt eredmény azonban elmaradt, hosszú forralás során még kromatográfiáson sem sikerült a 84 származékot kimutatni a reakcióelegyben.

Elvégezhető azonban a 85 → 84 átalakítás vízmentes benzolban, két mólekvalens kálium-tercier-butoxid bázis jelenlétében.

A Claisen-tipusú kondenzáció eredményeként keletkező 84 keton elfogadható nyeredékkal izolálható bázis formájában. Az ily módon elkülönített származék minden tulajdonságában azonosnak mutatkozott a primer kiválás során nyert 84 konjugált ketonnal.

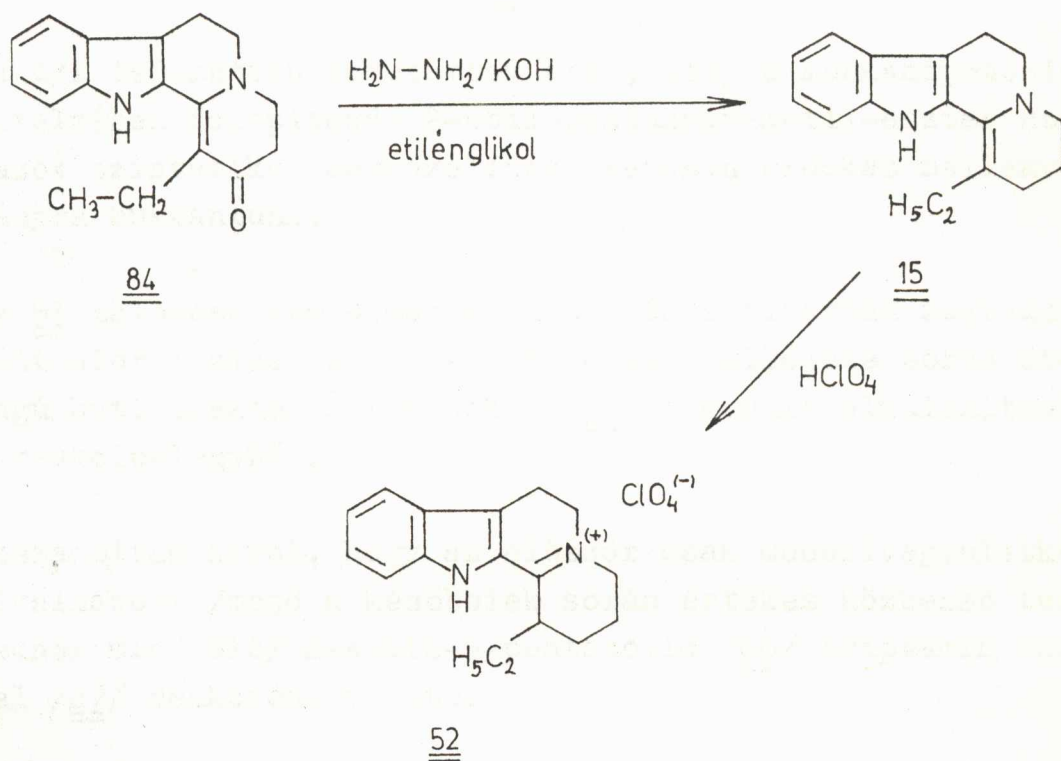


Az irodalomban /108 és az ott idézett irodalmak/ egyszerű és elfogadható nyeredékkal megvalósítható módszert közölnek a konjugált ketonok Kizsnyer-Wolff redukciójára.

Megvalósítható volt a redukтив átalakítás a vizsgált 84 ketonnal is. Forrásban lévő etilén-glikolban, finoman elporított kálium-hidroxid jelenlétében, 98%-os hidrazin-hidráttal mintegy 9 órás reakcióidő után fejeződik be a reakció.

A bázikus közegből, vörös olaj formájában a 15 bázist, metanolos oldatából 70%-os vizes perklórsavval, jól definiált

perklorát sóját /52/ izoláltuk.



A 84 → 15 → 52 reakciólépés eredményeként izolált só minden tulajdonságában azonosnak mutatkozott az előzőekben taglalt reakcióúton előállított 52 perklorát sóval.

Az alternatív megoldásokat figyelembevéve, több oldalról kaptunk bepillantást a kulcsvegyületként tekintett 52 /illetve az azzal ekvivalens 15 bázis/ előállítására.

Az ipari méretben is kitűnően reprodukálható reakcióút /27 → 68a → 15 → 52/ mellett, sikerült a célszintézist kémiai érdekességgel is gyarapítani. /lásd a 27 → 83 → 84 → 15 → 52 reakciósort/

A/2 A 15 gyűrűs enaminnal strukturizomer származék szintézise

Az A/1 fejezetben rámutattam arra, hogy a munkahipotézisünk értelmében fölépitendő 2-etil-pentánsav-metil-észter származék szintetikus megközelítése kapcsán érdekes mellékvágányra bukkantunk.

Az 53 malonészterszármazék vizes kénsavoldatban megvalósított hidrolizise és ezt követő dekarboxilezése során öttagú butirolakton származékot /59/ sikerült elkülönítenünk a reakcióelegyből.

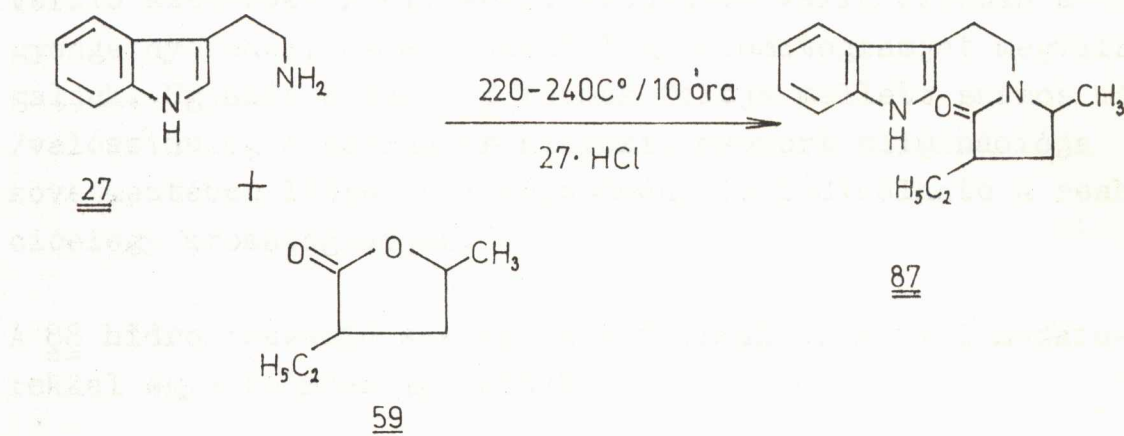
Beszámoltam arról, hogy az először csak modellvegyületként alkalmazott /majd a későbbiek során értékes közbenső terméknek minősülő/ 2-alkil-5-pentanolid /66/ triptamin bázissal /27/ reakcióba vihető.

Mivel az irodalomban leírtak alapján /103, 104, és az ott idézett irodalmak/ a laktonokkal végzett acilezés öttagú származékokkal is sikeres volt, ezért a szerzett irodalmi ismeretek birtokában reális lehetőséget éreztünk kísérleti tapasztalataink ezen vonalra való átültetésére.

A lehetőségek közül először az ömledékben végrehajtott átalakítást vizsgáltuk meg. Triptamin bázis /27/ két mólek-vivalens 2-etil-4-pentanoliddal /59/ proton forrás /27·HCl/ jelenlétében 220-240 C°-os fürdőhőmérsékleten és argon atmoszférában, mintegy 10 órás reakcióidő alatt volt laktammá /87/ alakítható.

A folyamat végén a kiinduló bázis teljesen eltűnik a rendszerből, a lehűlő olaj benzolban jól oldódik. Kevés petrolétert adva hozzá, azonnal sárgás-fehér kristálykiválás indul meg. A kristálykiválás teljessé tétele után jól szűr-

hető, porszerű termék különíthető el. Az anyag ujrakristályosítással könnyen hozható analitikailag tiszta állapotba.

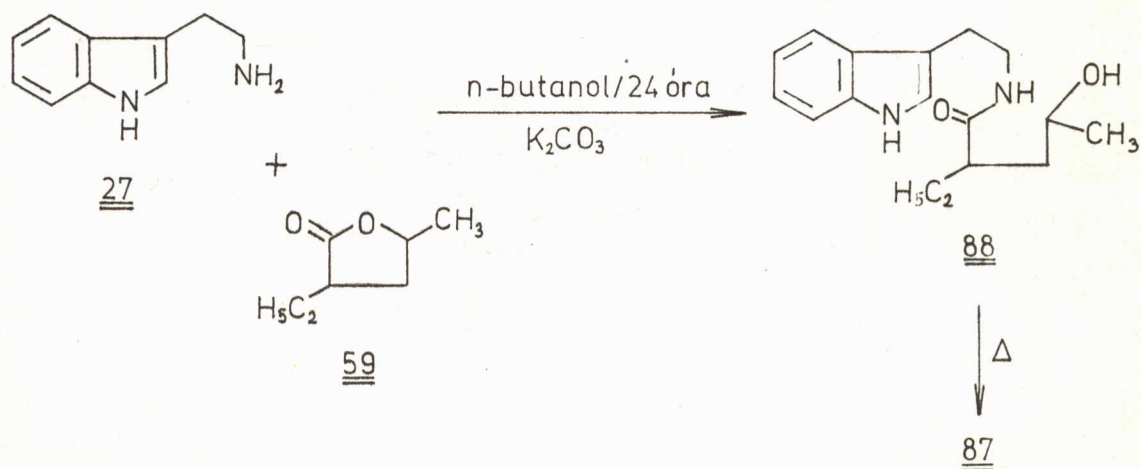


A 87 laktám szerkezetét fizikai /infravörös és N.M.R. spektrái alapján/ módszerekkel igazoltuk.

A reakció megvalósítása nehézkes, de ennek ellenére jó nyereséggel /77,8%/ volt a 87 laktám izolálható a folyamat végén.

A magas hőmérséklet és a lassú reakcióidőt kiküszöbölendő, olyan megvalósítással is megpróbálkoztunk, mely során a partnereket forrásban lévő oldószerben reagáltattuk egymással.

n-Butanolban, vízmentes kálium-karbonát bázis alkalmazásával a várt reakció megvalósítható.

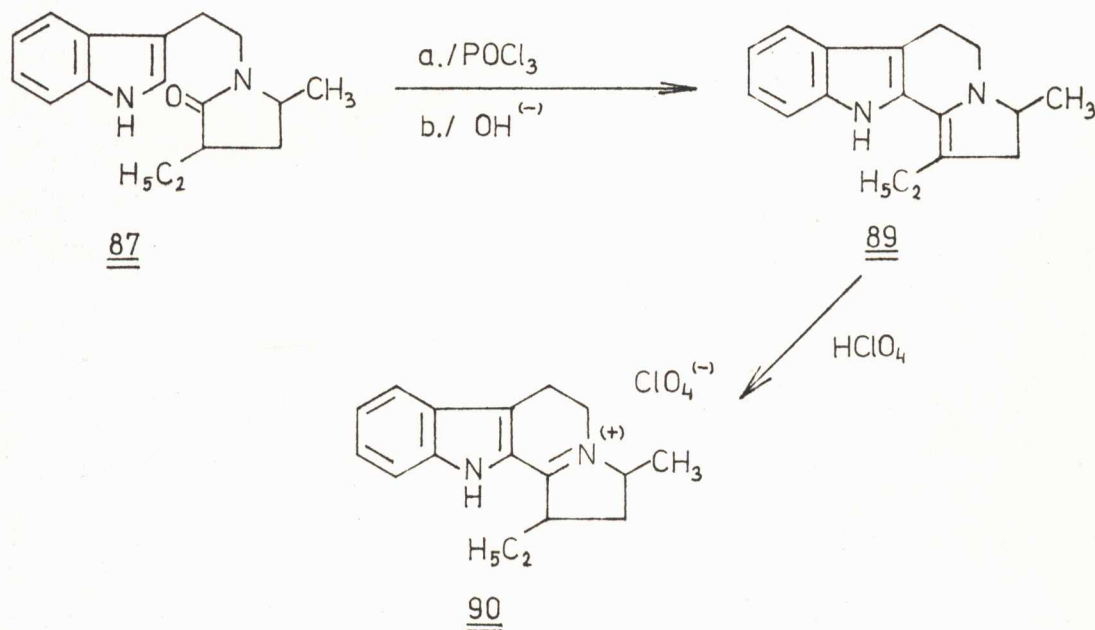


A reakció - a várakozástól eltérően - igen lassú, a konverzió szegényes /~11%-os/. Érthetővé válik azonban a gyenge nyeredék, ha a reakcióelegy kromatogramját megvizsgáljuk. Ugyanis a várt 88 termék foltja mellett számos más /valószínűleg a szekunder hidroxil csoport eliminációja következtében létrejövő/ képződmény is indikálható a reakcióelegy kromatogramján.

A 88 hidroxisavamid szerkezetét fizikai és kémiai módszerekkel egyértelműen igazoltuk.

A várakozásnak megfelelően a 88 óvatos körülmények között /inert atmoszférában, olvadáspontja fölé melegítve/ laktámmá /87/ alakítható.

A laktám foszforil-kloridban mintegy 4 órai forralás után ciklizálható. Lúgosításkor enamint /89/, illetve előnyösen annak perklorátsóját /90/ lehet a folyamat végén izolálni.



Nem sikerült viszont a $\underline{68a} \rightarrow \underline{74} \rightarrow \underline{15}$ átalakítás analógiájára a $\underline{88}$ hidroxisavamidot enaminná $/\underline{89}/$ alakítanunk. A reakcióelegy óvatos feldolgozás során is elkátrányosodik.

Sikeresnek volt tehát minősíthető azon elképzelésünk, mely szerint a butirolakton származékból is elkészíthető a $\underline{15}$ enaminnal izomer származék $/\underline{89}/$. A reakciómegvalósítás során azonban - amint az az előkísérletek alapján várható volt - más reakcióutat kellett eredményesebbnek tekintenünk, mint a hattagú valerolakton származék alkalmazása esetén.

/lásd: a $\underline{27} \rightarrow \underline{68a} \rightarrow \underline{15} \rightarrow \underline{52}$ ellenében: a $\underline{27} \rightarrow \underline{87} \rightarrow \underline{89} \rightarrow \underline{90}$ lépéseket/

B/1 Az 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a] -
kinolizin elektrofil alkilezési reakcióinak vizsgálata.

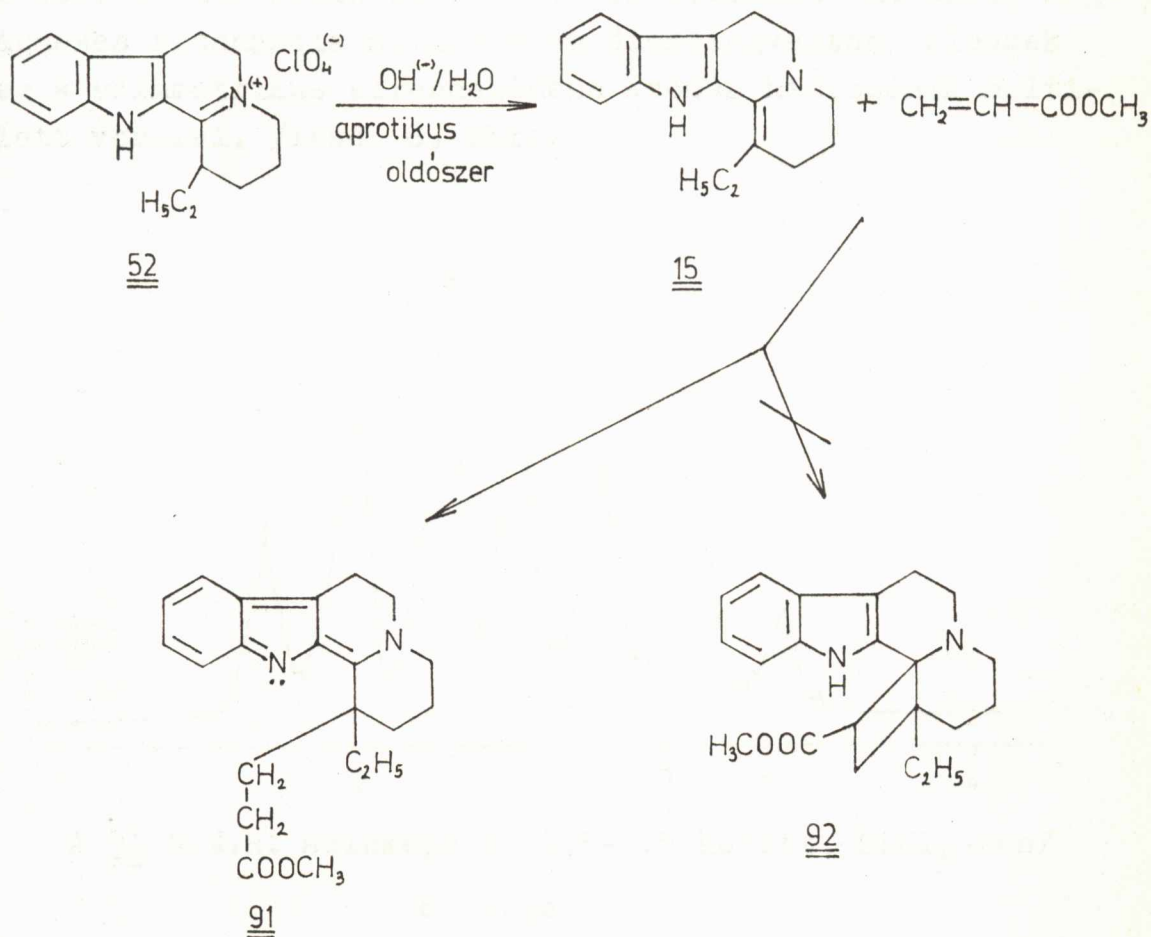
Az A/1 fejezetben beszámoltam a kulcsvegyületként alkalmazott 15 enamin, illetve az azzal korrespondeáló kinolizini-
umsó /52/ racionális szintéziséről. A jó nyeredéssel meg-
valósított reakciósorozat kivitelezésének eredményeként le-
hetőség nyílott a fejezet címében megjelölt elektrofil al-
kilezési reakciók tanulmányozására.

Munkahipotézisünk értelmében először a könnyen hozzáfér-
hető - és előnyös partnernek ítélt - metil-akriláttal ki-
vántuk a nevezett alkilezési reakciót megvalósítani. El-
képzelésünk helyességét már az előkísérletek is igazolták.
Az enamin bázis /15/ aprotikus oldószerben jól oldódik. A
bázis vörös színű oldatához metil-akrilátot csurgatva és
a keveréket argon atmoszférában szobahőfokon állni hagyva,
a reakcióelegyben szemmel látható változás azonnal nem volt
észlelhető. Néhány órai állás után azonban az oldat színé-
nek mélyülése kapcsán, reakció megindulását indikálhattuk.

30-40 órai állás során a kezdetben világospiros oldat
színe sötétvörössé változott. A kiindulási anyag a reakció-
elegyben már kromatográfiásan sem volt kimutatható.

Az oldószernek vákuumban történő eltávolítása után sötét-
vörös olaj marad vissza. Az olajos konzisztenciájú termék
technikai metanollal eldörzsölve narancsvörös kristályokká
esik szét. A kristályos por metanolból kitűnően kristályo-
sítható. A reakciótermék fentiekben ecsetelt színváltozá-
sa felkeltette érdeklődésünket. Az a tény, miszerint az

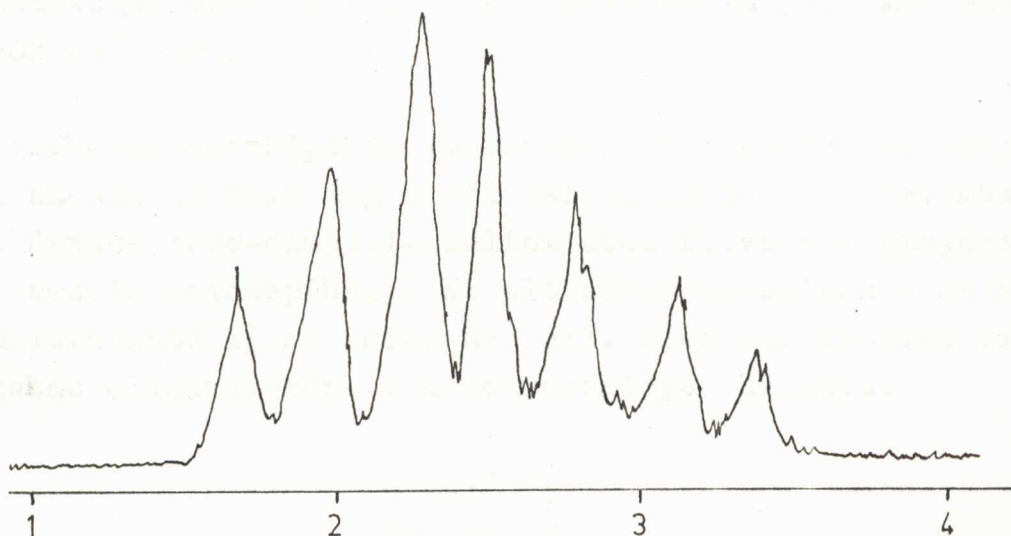
elektrofil addíciós reakciót aprotikus oldószerben hajtottunk végre, arra engedett következtetni, hogy az addíciós termék stabilizációja két lehetséges úton valósulhat meg:



Az addíció első lépésében a metil-akrilát elektrofil támadása történik meg a 15 enamin β -szénatomja irányába. Az ily módon kialakuló karbanion, vagy az indol savas jellegű hidrogénjét leszakítva stabilizálódik a 91 indolenin strukturát eredményezve, vagy pedig cikloaddíció eredményeként a 92 telített származék keletkezik a reakció zárólépésében.

A terméknek fizikai módszerekkel történő azonosítása során egyértelműen lehetett dönteni a két alternatíva között.

A vörös olajnak benzolban fölvelt infravörös szinképében hiányzik az indol-NH jele, és megjelenik a $>\text{C}=\text{N}-$ kromoforra jellemző sáv. Ultraibolya szinképében /benzolban fölvéve/ 414 nm-nél maximum jelenik meg $\log \epsilon = 3,8102$ jelezve az indolenin szerkezeti lehetőséget. Az anyag mágneses rezonancia szinképében disztíngváltan jelennek meg a szimmetrikus elrendeződésű aromás hidrogének multipllett vonalai. /lásd: 8. ábra/



A 91 N.M.R. szinképe / 1,5-3,5 között, CDCl_3 -ban/

8. ábra

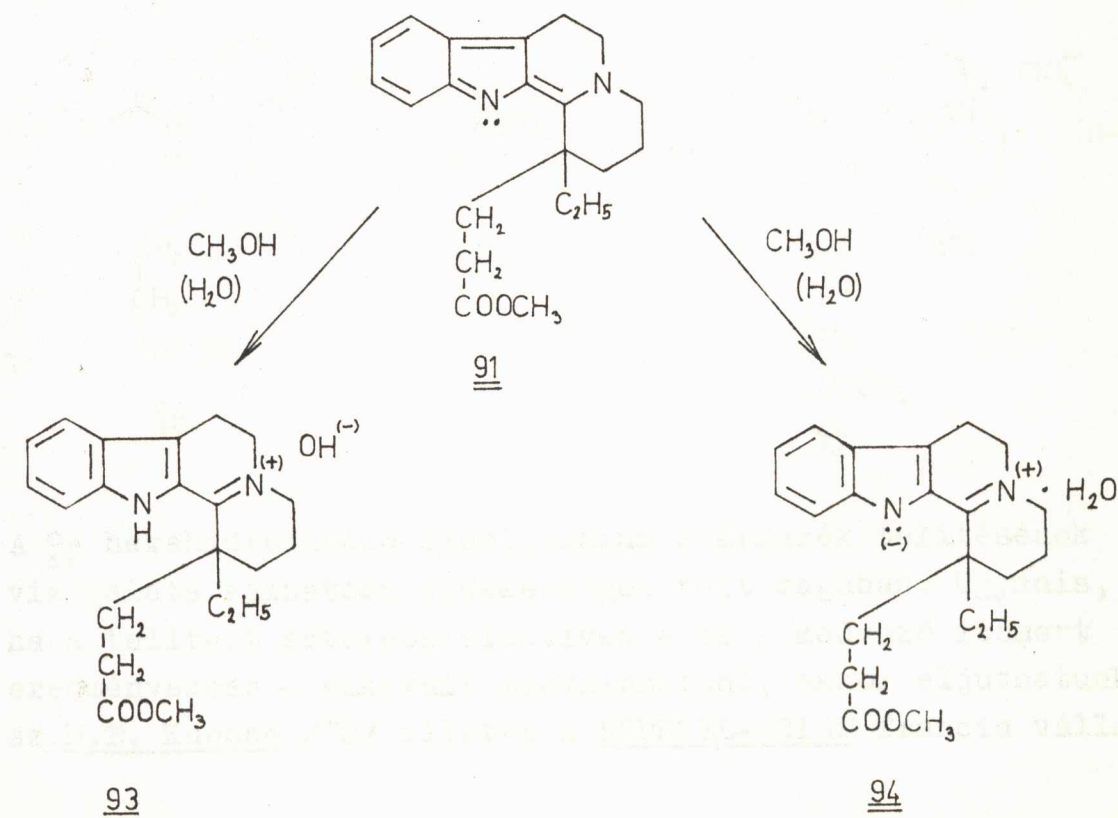
Ezen jól értelmezhető adatok birtokában a vörös olajnak a 91 szerkezetet tulajdonítottuk.

A fizikai módszerekkel jól definiálható vörös olaj metanol hozzáadására narancsvörös kristályokká esik szét. A kristályos termék könnyen hozható analitikailag tiszta állapotba.

Elképzelésünk szerint az eldörzsölés és az azt követő kezelés folyamán az olaj protont és vizet vesz föl és úgy stabilizálódik. A szerkezeti változás már akkor is észlelhető, ha a vörös olajat levegőn hagyjuk állni. /Az olaj narancsvörös kristályokká alakul át./

A tiszta termék fizikai módszerekkel történő szerkezet-felderítése igen érdekes információkat szolgáltatott. Az anyag infravörös szinképéből hiányzik az indol-NH szignálja és jelen van - az 1722 cm^{-1} -nél megjelenő karbonilrezgés mellett - a $\text{C}=\text{N}^{(+)}$ kromoforra jellemző sáv. / 1608 cm^{-1} -nél/

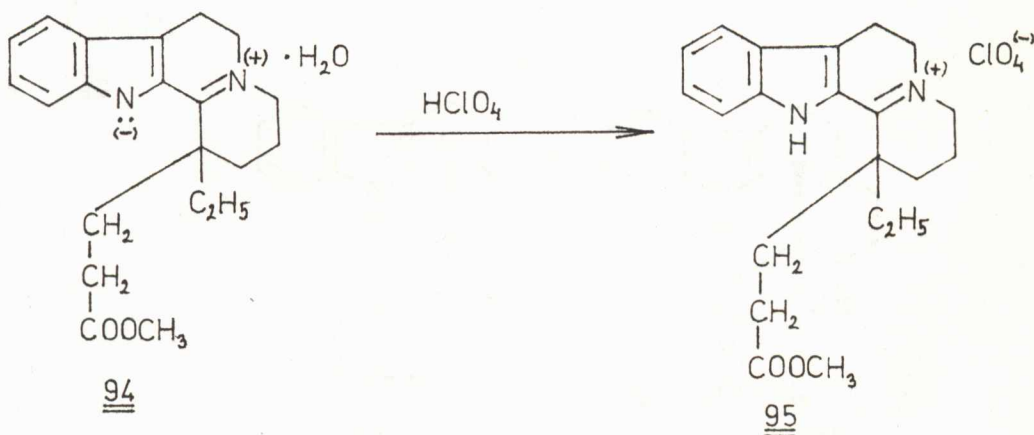
Ultraibolya szinképében /metanolban főlvéve/: 242, 253 és 361 nm-nél jelenik meg a jól definiált sávrendszer maximuma. Hexadeutero-dimetil-szulfoxidban főlvelt magmáneses rezonancia szinképében - az előbbihez hasonlóan - szintén nem mutatható ki az indol-NH jele. Ezen információk birtokában elképzelésünk a következőképpen alakult:



Az először feltételezett szerkezeti alternatívát /93/ a fentiekben közölt adatok birtokában el kellett vetni. A fizikai adatok kumulációjának eredményeképpen - kizárásos elven - a narancssárga kristályos anyagot a 94 betain formulával jellemeztük. A molekulában jelenlévő H_2O többletet nem kristályviz formájában tartalmazza a képződmény. A jelenléte igazolt, kötési hovatartozása a rendelkezésre álló adatok birtokában nem adható meg a feltüntetettől precízebb formában.

A 94 észter metanolos oldatából vizes perklórsav oldattal jól definiált perklorátsó /95/ választható le. A 95 infravörös szinképében már megjelenik / 3260 cm^{-1} -nél/ az indol-NH jele.

Ugyancsak jól értékelhető volt a minta hexadeutero-dimetil-szulfoxidban fölvetett N.M.R. szinképében a kritikus indol-NH jellemző szignálja / $\tau = 1,7$ -nél/.

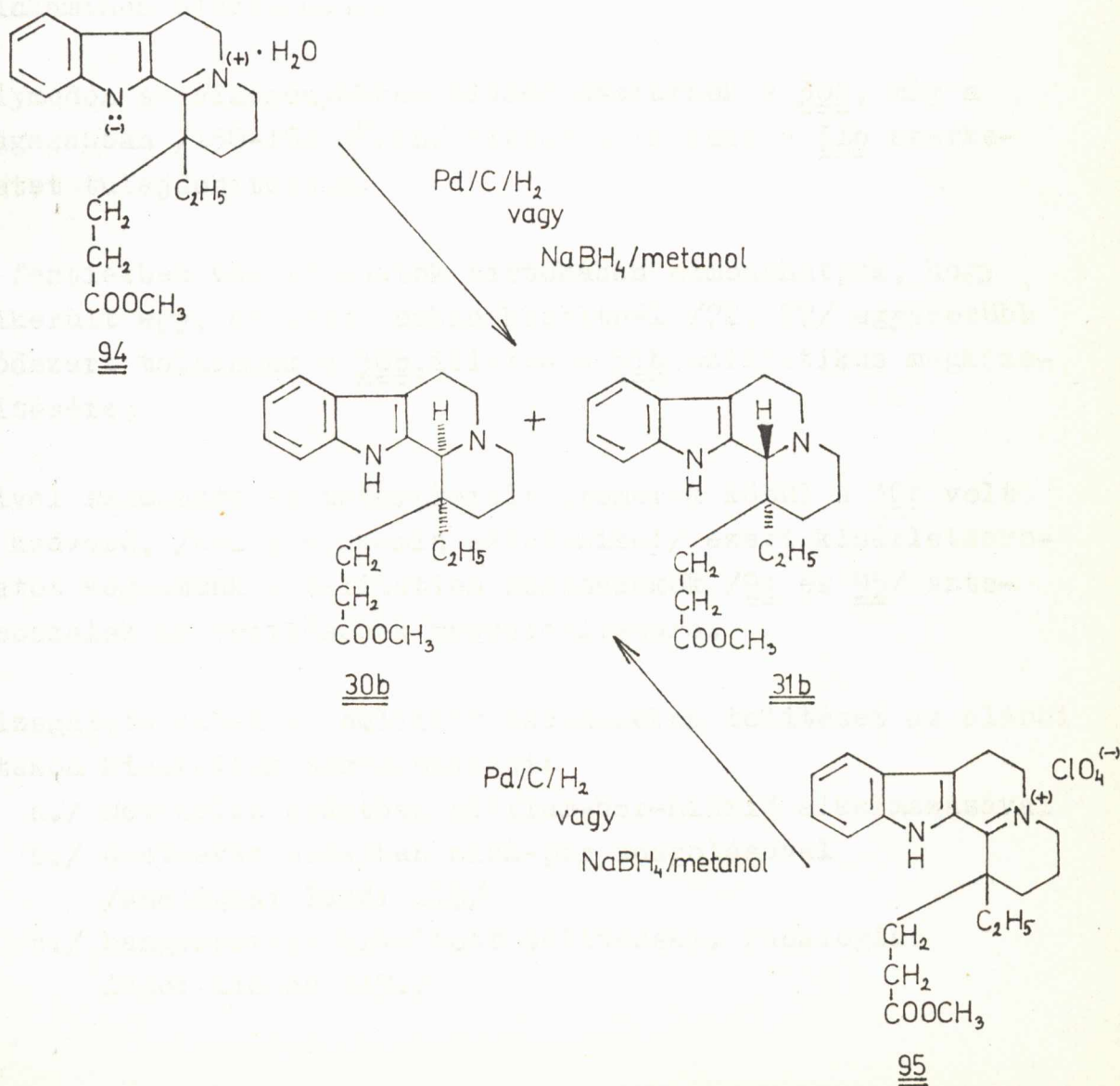


A 94 hexahidroindolo-kinolizínium származék telítésének vizsgálata várhatóan érdekességet rejt magában. Ugyanis, ha a telítést sztereoszelektíven - és a kedvező izomert eredményezően - sikerült megvalósítani, akkor eljuthatunk az M.E. Kuehne /72/ illetve a ROUSSEL-UCLAF francia válla-

lat által bejelentett szabadalomban /77/ leirt, E-seco-
-eburnán származékhoz.

Kézenfekvőnek látszott először a leggyakrabban alkalmazott, csontszénés palládium felületén aktivált hidrogénnel megvalósítani a telítést.

A 94 észter narancsvörös, metanolos oldatát hidrogénezve érdekes színváltozást észlelhetünk. Az oldat 1 mól ekvivalens hidrogén felvétele után színtelenné válik. A katalizátorról leszűrt reakciótermék kromatográfiásan kétfoltos, megoszlásuk /foltintenzitás alapján/ közel azonos.



A metanolos oldat bepárlása után, megszilárduló olaj marad vissza. Frakcionált kristályosítással sikerült a keveréket vegyületegyedekre szétválasztani.

A termékek jól definiált kristályos származékok. Szerkezetüket a 30b, illetve a 31b képlettel jellemeztük.

Az izomermentes, telített származékok szerkezeti hozzárendelését az irodalomban közölt fizikai adatok alapján nem tudtuk elvégezni, ezért a két termék korrekt azonosítását kémiai úton valósítottuk meg. Az irodalomban /77/ leírt módon a 139-141 C°-on olvadó telített észter sikerült vinkaminná alakítanunk.

Ilymódon az alacsonyabban olvadó észternek a 30b, míg a magasabban /150-152 C°-on/ olvadó terméknek a 31b szerkezetet tulajdonítottuk.

A fentiekben vázolt adatok birtokában elmondhatjuk, hogy sikerült egy, az irodalomban közölnél /72, 77/ egyszerűbb módszert találnunk a 30b, illetve a 31b szintetikus megközelítésére.

Mivel számunkra az interpretált izomerek közül a 30b volt a kedvező, /cél a vinkamin szintézise!/ ezért kísérletsorozatot végeztünk a telítetlen származékok /94 és 95/ sztereoszelektív telítésének megvalósítására.

Vizsgálatainkban az említett származékok telítését az alábbi utakon kíséreltük megvalósítani:

- a./ metanolos oldatban nátrium-bór-hidrid alkalmazásával
- b./ ecetsavas oldatban cink-por adagolásával
/analógia: lásd: 119/
- c./ hangyasavval kiváltott telítéssel. /analógia:
lásd: 116 és 117./

Eredményeinket a következőképpen foglalhatjuk össze:

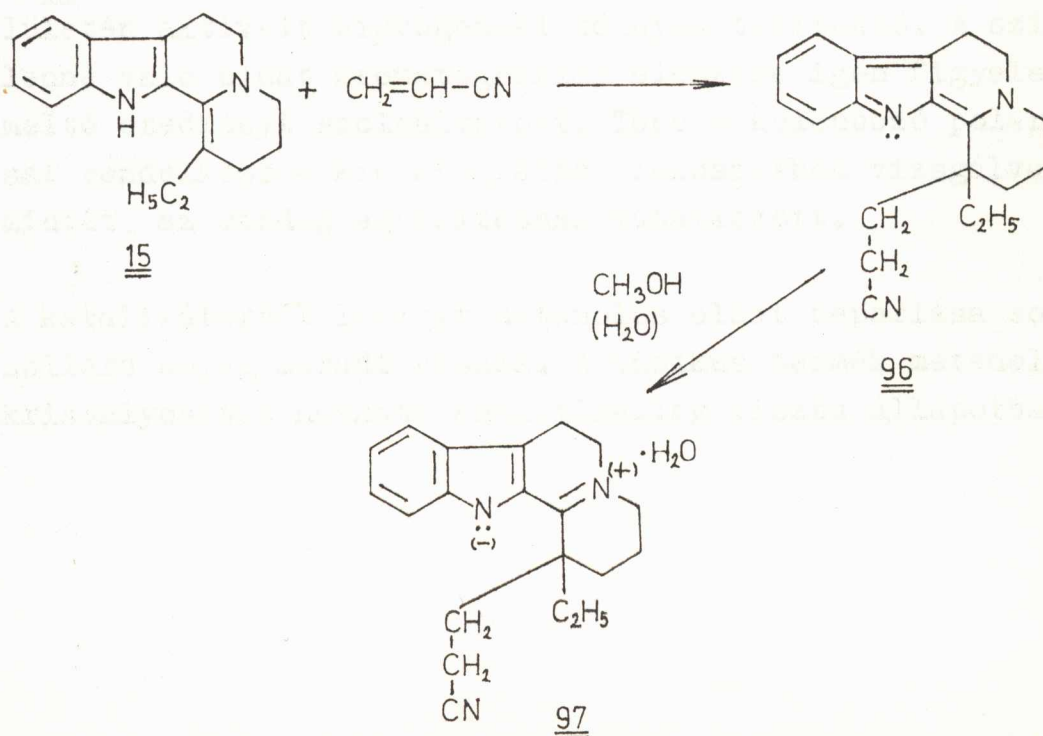
Minden vizsgált esetben izomerkeverékhez jutottunk el, a termékek részesedése a keverékben közel azonos.

A preparatív szétválasztás ugyan megoldható, de tiszta termékek ily módon csak csekély nyeredékkel izolálhatók.

Mivel a tervezett szintézisutnak a 30b csak közbenső lánsszeme, ezért eredményeink - kémiai érdekesség mellett - sajnos ipari realitással nem bírtak.

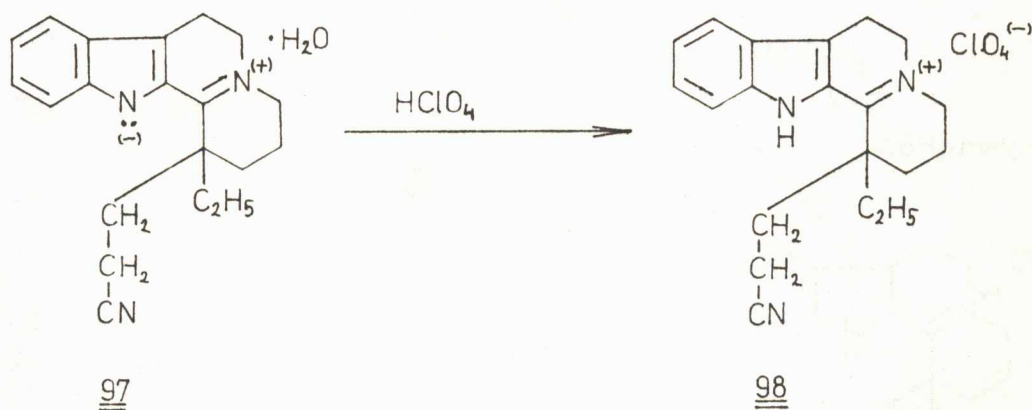
Elképzeléseink következő változata az volt, hogy a metilakriláttal azonos szerkezeti tulajdonsággal rendelkező akrilnitrillel kíséreljük meg az addíciós, majd ezt követően a telítési reakciót megvalósítani. Reményt láttunk abban, hogy a sikeres reakciómegvalósítás eredményeként nyert nitril származékot könnyedén tudjuk majd észterré alakítani.

A 15 enamin száraz diklór-metánban akrilnitrillel a fentiekben leírtak szerint reagál:



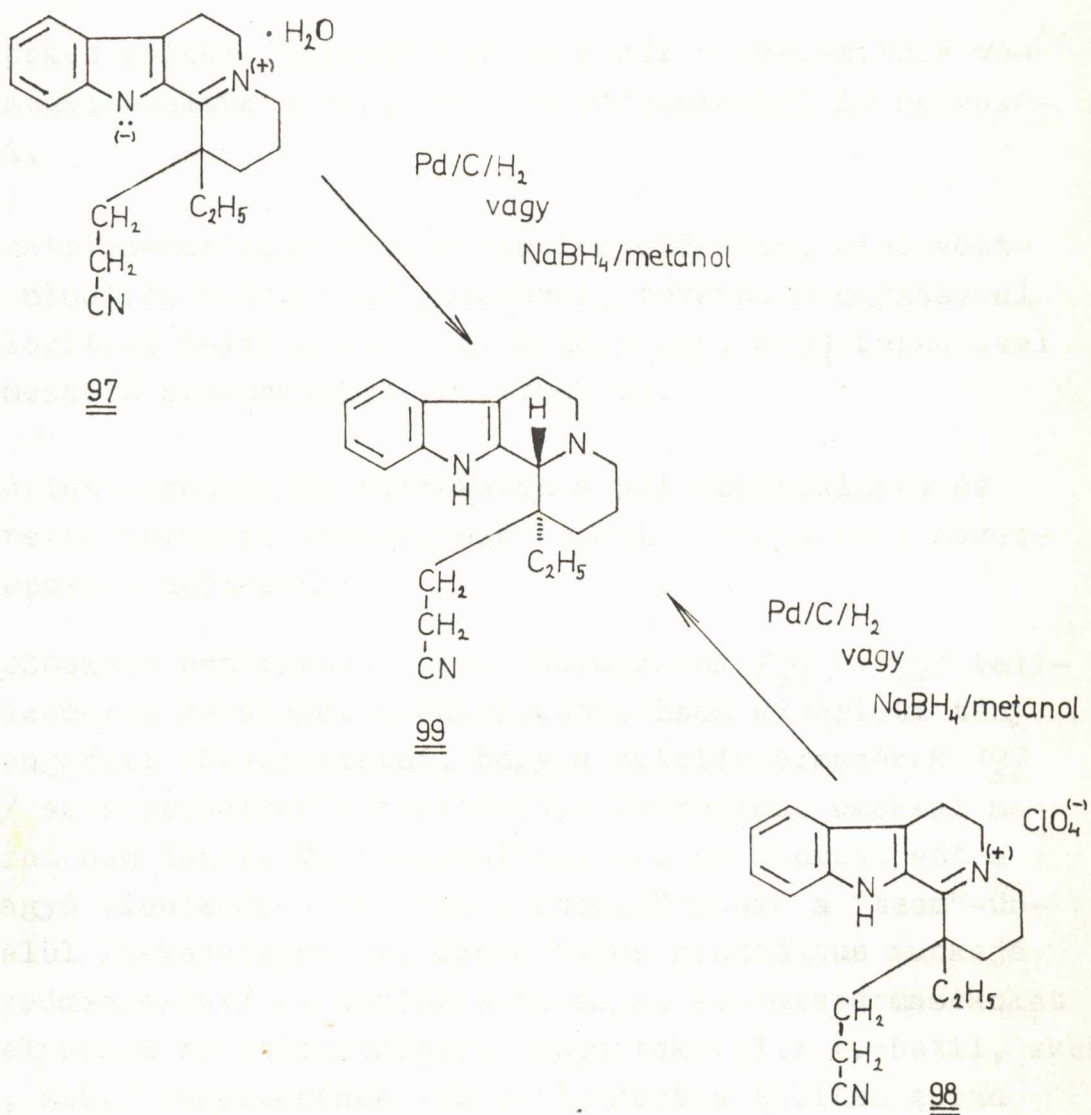
A reakció eredményeként nyert vörös olaj /96/, majd a metanolos eldörzsölés során izolált narancssárga por /97/ szerkezetét az előbbiekhöz hasonlóan, és egyértelműen igazoltuk.

A 97 metanolos oldatából vizes perklórsav oldattal leválasztható a 98 perklorat só.



A 97 nitril metanolos oldatban, csontszénese palládium felületén aktivált hidrogénnel könnyen telíthető. A szintelené váló oldat kromatográfiás elemzése igen figyelemre-méltó eredményt szolgáltatott. Több - különböző polaritással rendelkező - kromatográfiás rendszerben vizsgálva a mintát, az mindig egyfoltosnak mutatkozott.

A katalizátorról leszűrt metanolos oldat bepárlása során szilárd anyag maradt vissza. A bázikus termék metanolból kristályosítva hozható analitikailag tiszta állapotba.



A telítés sztereoszelektív jellege igen meglepő és elgondolkoztató. A tapasztalati tények birtokában megkíséreltük - a szerkezetileg némiképpen más - **98** telítését is megvalósítani.

A perklorátsó metanolos oldatban könnyen telíthető /csontszénés palládium felületén aktivált hidrogénnel/. A telített származék perklorát sójából fölszabadított bázis minden tulajdonságában azonos volt a **97** telítése kapcsán izolált **99** nitrillel.

Az érdekes reakció értelmezése és a kör kiszélesítése végett megkíséreltük a telítést más módszerekkel is megvalósítani.

Mind nátrium-bór-hidriddel metanolos oldatban, mind ecetsavas oldatban cinkpor adagolásával, továbbá hangyasavval megvalósított telítés során is mindig egy, a 99 formulával jellemezhető származékhoz jutottunk el.

A kísérleti eredmények birtokában a jól definiálható és egyértelmű terméket eredményező reakció lefutását a következőképpen értelmeztük:

Az előzőekben bemutatott észterszármazékok /94 és 95/ telítése izomerek keverékét eredményezte. Ezen kísérleti tény arra engedett következtetni, hogy a nitrilszármazékok /97 és 98/ sztereoszelektív telítését elektronikus okokkal magyarázni nem lehet. Magyarázhatónak véljük azonban ezt a rendhagyó viselkedést térkémiai úton. Ugyanis a "team"-ünnön belül /nevezetesen Dr. Szabó Lajos kandidátus munkájának eredményeként/ elkészítettünk olyan észterszármazékokat is, melyben a nagytérkitöltésű csoportok /pl.: t.-butil, szek.-butil, stb./ beépítésének velejárójaként a telítés során fellépő izomerarány eltolódik. A nevezett csoportokat tartalmazó hexahidroindolo kinolizin származékok esetén a telítés praktikusán egy, a 30b származékkal megegyező térszerkezettel jellemezhető vegyületegyedhez vezetett. Ilymódon vált értelmezhetővé a relative kis térigényű nitrilcsoportot tartalmazó származékok /97 és 98/ telítése. Ezen esetben ugyanis az előbb említett hatás ellenkezőjével állunk szemben. A sztérikus gátlás csökkenése a másik irányban teszi a telítést kedvezményezettebbé, aminek eredményeként keletkezik a 99 származék. A 99 nitrilszármazék térszerkezete ilymódon a 31b észterrel hozható korrelációba /lásd: a kémiai bizonyítást./

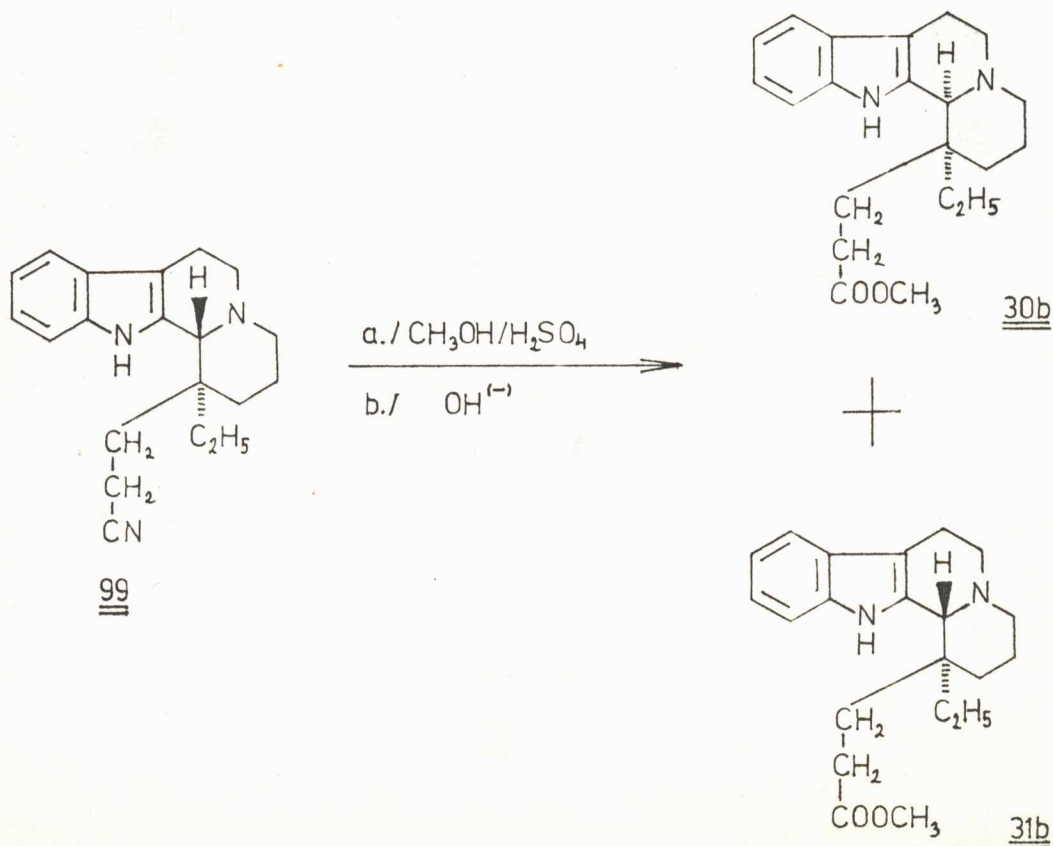
A 99 származék korrekt szerkezeti hozzárendelését metil-
-észterré való alakítással kívántuk megvalósítani.

A 99 nitril absz. metanolos szuszpenziójához konc. kénsa-
vat adva a termék föloldódik. Néhány órás, visszafolyó hű-
tő alatti forralás eredményeként a kiindulási anyag eltűnik
a reakcióelegyből.

Érdekes volt azonban az, hogy a keletkező termék kromatog-
ráfiásan kétfoltos. Összehasonlítás alapján a jól indikál-
ható foltok a 30b és a 31b-vel azonos R_f értékekkel jelent-
keznek a reakciótermék kromatogramján.

A vékonyrétegekromatográfiás eredményeket preparative is alá-
támasztottuk. A reakciókeverékből elkülönített származékok
minden tulajdonságukban megegyeztek az előzőekben leírt mó-
don készített 30b és 31b tulajdonságaival.

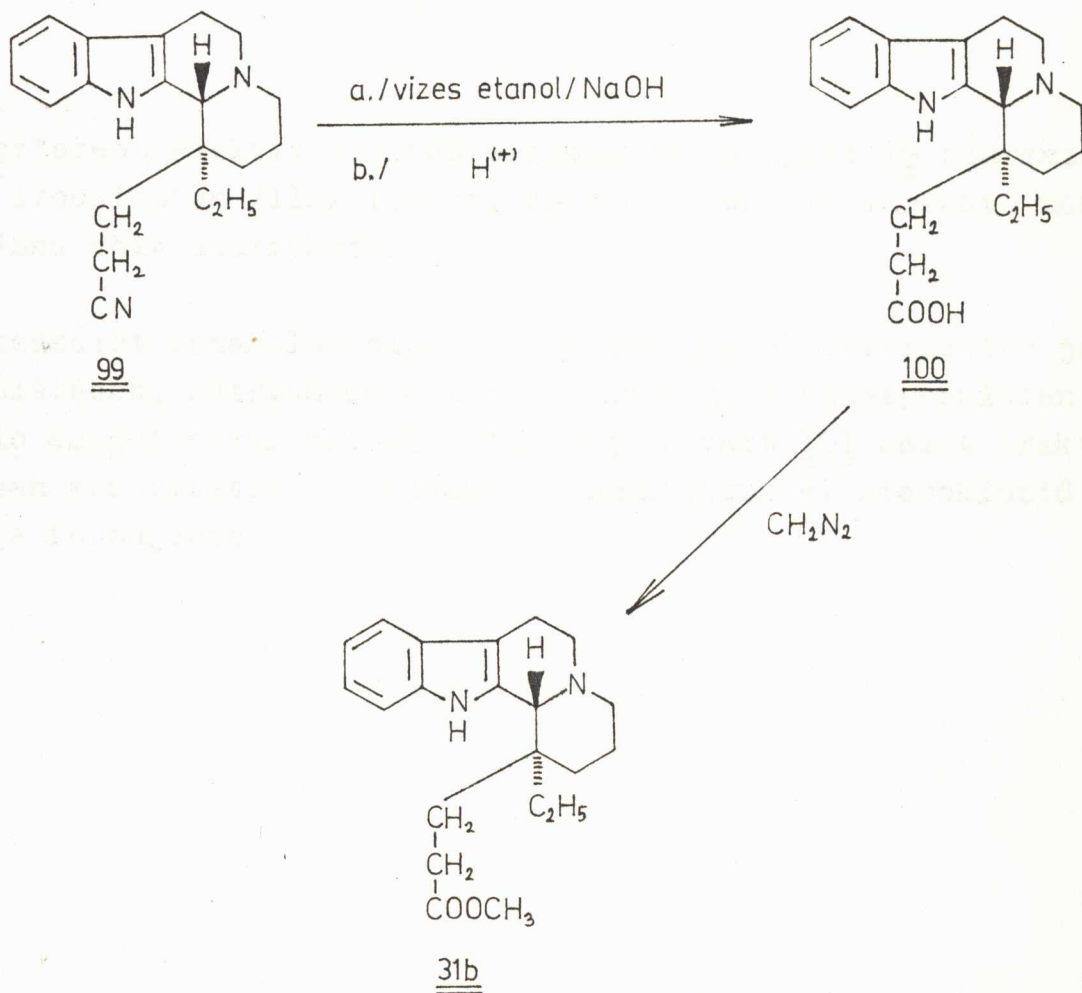
A termékek /30b és 31b/ megoszlása a reakciókeverékben kö-
zel azonos.



A meglepő kísérleti eredmény kétféleképpen értelmezhető:
 ad 1./ vagy kromatográfiásan nem sikerült "szétfuttatni"
 a telítés során kapott két izomer nitril származékot;
 ad 2./ vagy az észterezési reakció során a különben izomer-
 mentes származék izomerek keverékévé alakul át.

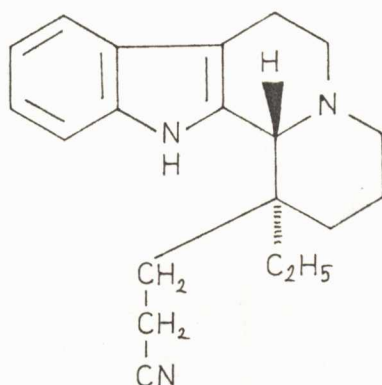
A valóságos helyzet megállapítása, pontosabban a probléma
 egyértelművé tétele végett megkíséreltük a 99 nitrilt lúgos
 közegben átalakítani karbonsavszármazékká.

Vizes-etanolos nátrium-hidroxid oldattal történő forralás
 eredményeként a 99 nitril izomermentes karbonsav sóvá ala-
 kitható. A sóból fölszabadított, jól definiálható karbonsav
 dioxános oldatban diazo-metánnal izomermentes észterré ala-
 kitható:



A reakcióban nyert, kromatográfiásan egyfoltos észter szerkezete korrelatív összehasonlítás eredményeként a 31b képlettel írható le.

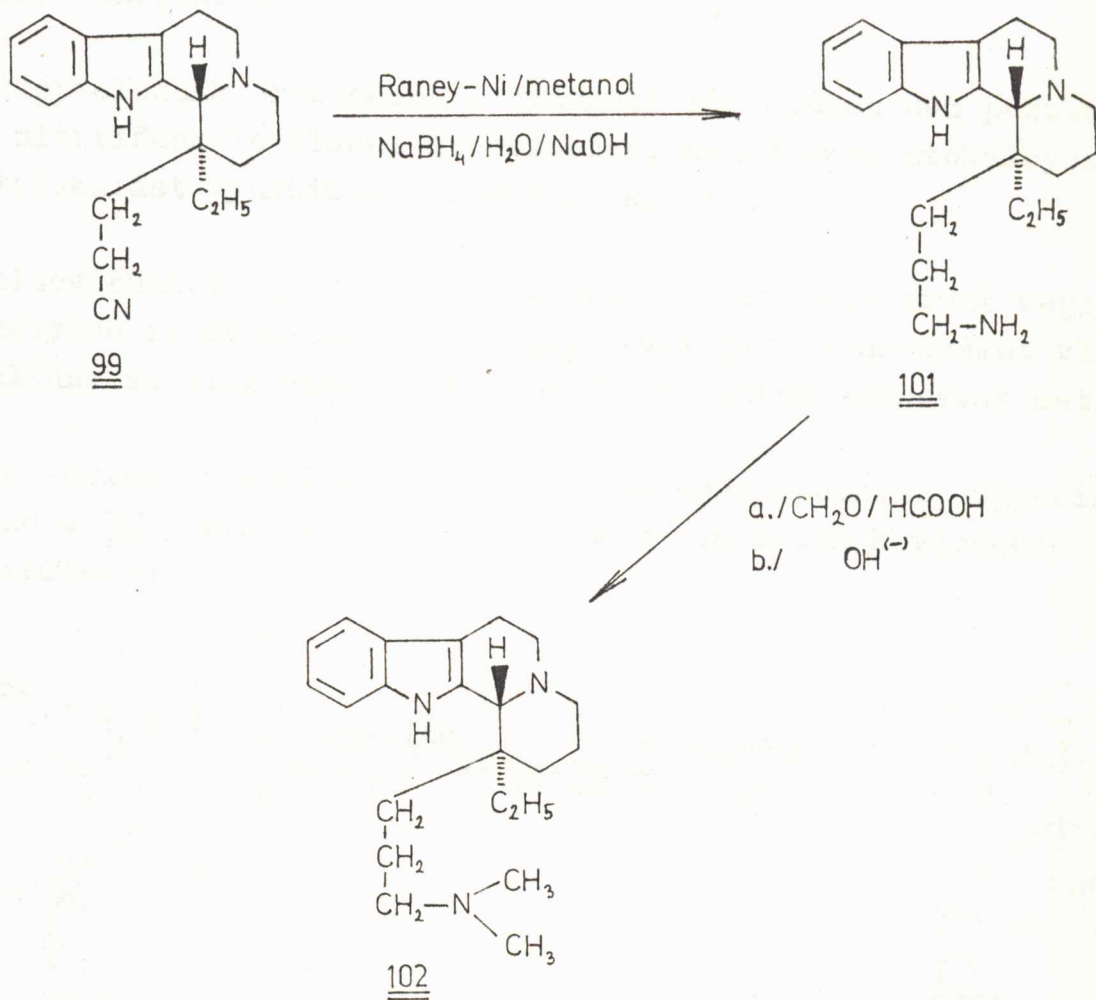
A fenti kísérleti eredmények birtokában a 99 nitril az alábbi egyértelmű képlettel jellemezhető:



99

A sztereoszelektív telítés eredményeként nyert 99 származék az irodalomban /118/ ismert, és előnyösen alkalmazható módon aminná volt alakítható.

A reakciót metanolos oldatban, Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, nátrium-bór-hidrid vizes-lúgos szuszpenzióban való adagolásával valósítottuk meg. A várt 101 amint praktikusán kvantitatív nyeredéssel különítettük el hidroklorid sója formájában.



Szerkezetét a szokásos módokon egyértelműen igazoltuk. A 101 primer amin vizes formaldehid, és tömény hangyasav oldat keverékében történő forralással terciér aminná alakítható. A 102 harmadrendű amint a jól kristályosodó és könnyen tisztítható hidroklorid sója formájában különítettük el.

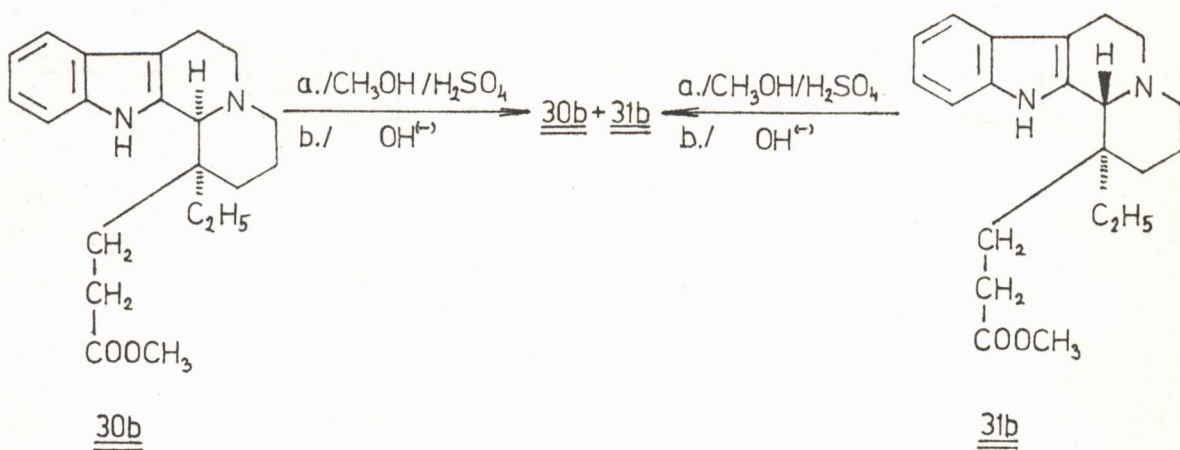
A redukciós $/\underline{99} \rightarrow \underline{101}/$ és az alkilezési $/\underline{101} \rightarrow \underline{102}/$ reakciók során mindig jól definiált és kromatográfiásan egyfoltos termékhez jutottunk el. Ily módon is sikerült kizárni azt a feltételezést, miszerint a 97, illetve a 98 származék redukciója során esetlegesen két telített származék keletkezhetett.

Választ kell viszont valamilyen módon adni a $99 \rightarrow 30b + 31b$ reakciómegvalósítás "fehér foltjaira".

Elképzelésünk értelmében a vizsgált reakcióban nem pusztán a nitrilfunkció alakul át észterré, hanem ezen szokványos átalakulást gyűrűizomerizáció is követi.

Feltevésünket igazolandó olyan kísérletet hajtottunk végre, amelyben izomermentes /vagy $30b$, vagy $31b$ / származékot vizsgáltunk az előzőekben interpretált miliőben /kénsavas metanol/.

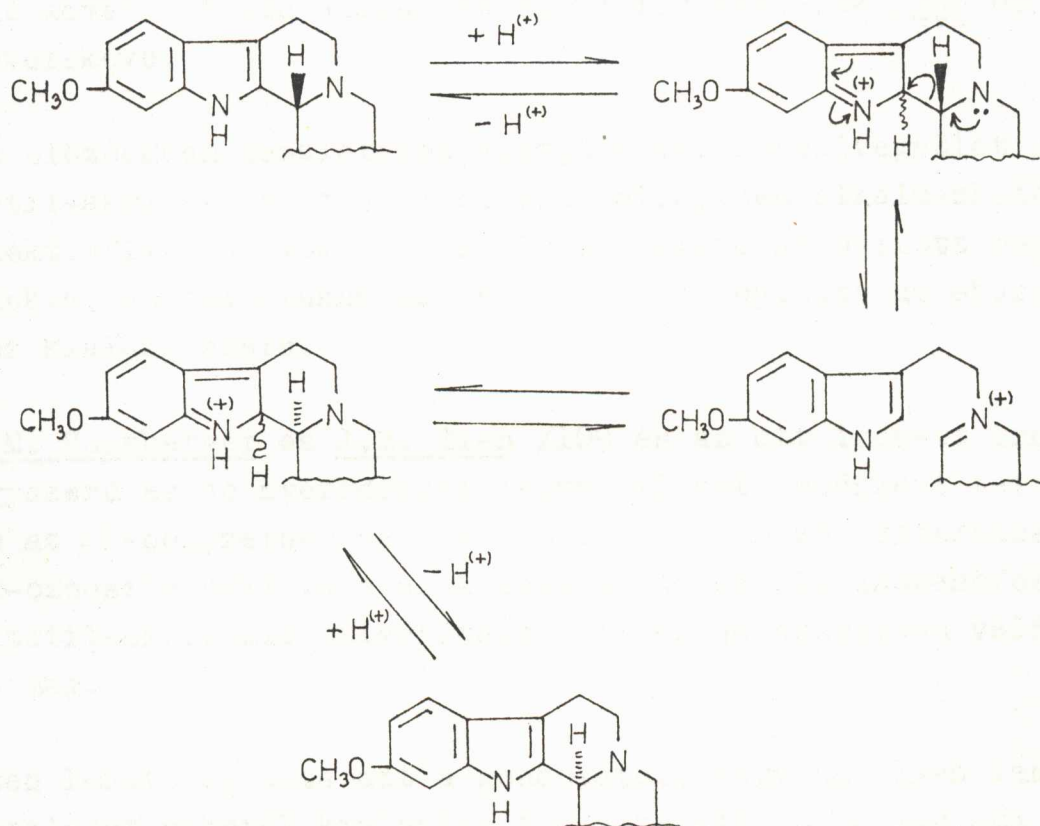
A kísérleti eredmények igazolták elképzeléseinket, ugyanis mind a $30b$, mind a $31b$ a két izomer származék keverékévé alakítható:



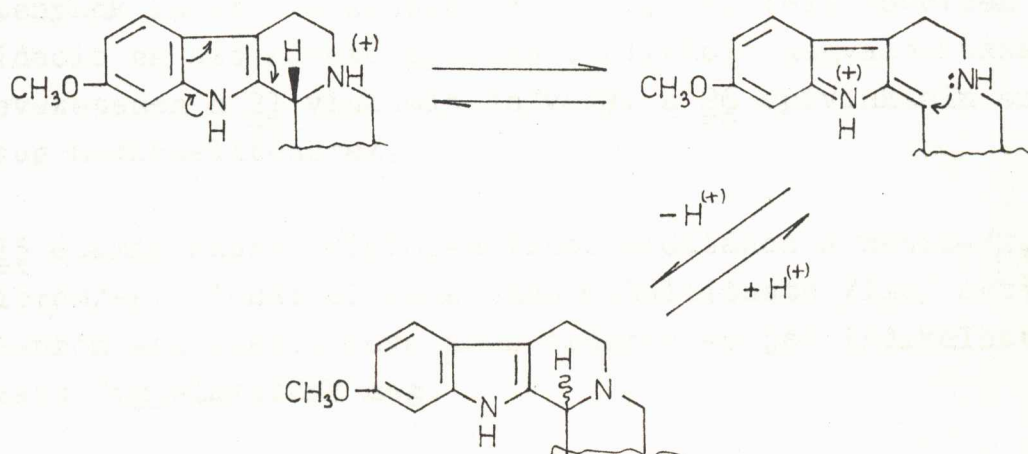
A fentiekben bemutatott gyűrűizomerizálódási reakció - hasonló típusú vegyület kapcsán - már ismeretes volt az irodalomban.

A.J. Gaskell és J.A. Joule 1967-ben közzétett közleményükben /120/ értelmezték a rezerpinnek izorezerpinné történő átalakítását.

Az általuk feltételezett két mechanizmust az alábbiakban ismertetem: /lásd: 9. ábra/



illetve:



9. ábra

A fölvázolt irodalmi adatok birtokában az általunk tapasztalt kísérleti eredmény jól értelmezhető.

A 99 nitril kénsavas metanolban vizsgált átalakítása az észterfunkció kialakulása mellett - feltehetően - a protont tartalmazó rendszerben, gyűrűfelnyílással kísért izomerizáció következtében alakul át az izomer észterek /30b és 31b/ keverékévé.

Az előzőekben részletesen vizsgált két modellvegyület /a metil-akrilát és az akrilnitril/ előnyösen alkalmazható elektrofil reakciókészsége olyan távlatokat nyitott meg számunkra, aminek kiaknázásával lehetőség nyílt az eburnánváz kialakítására.

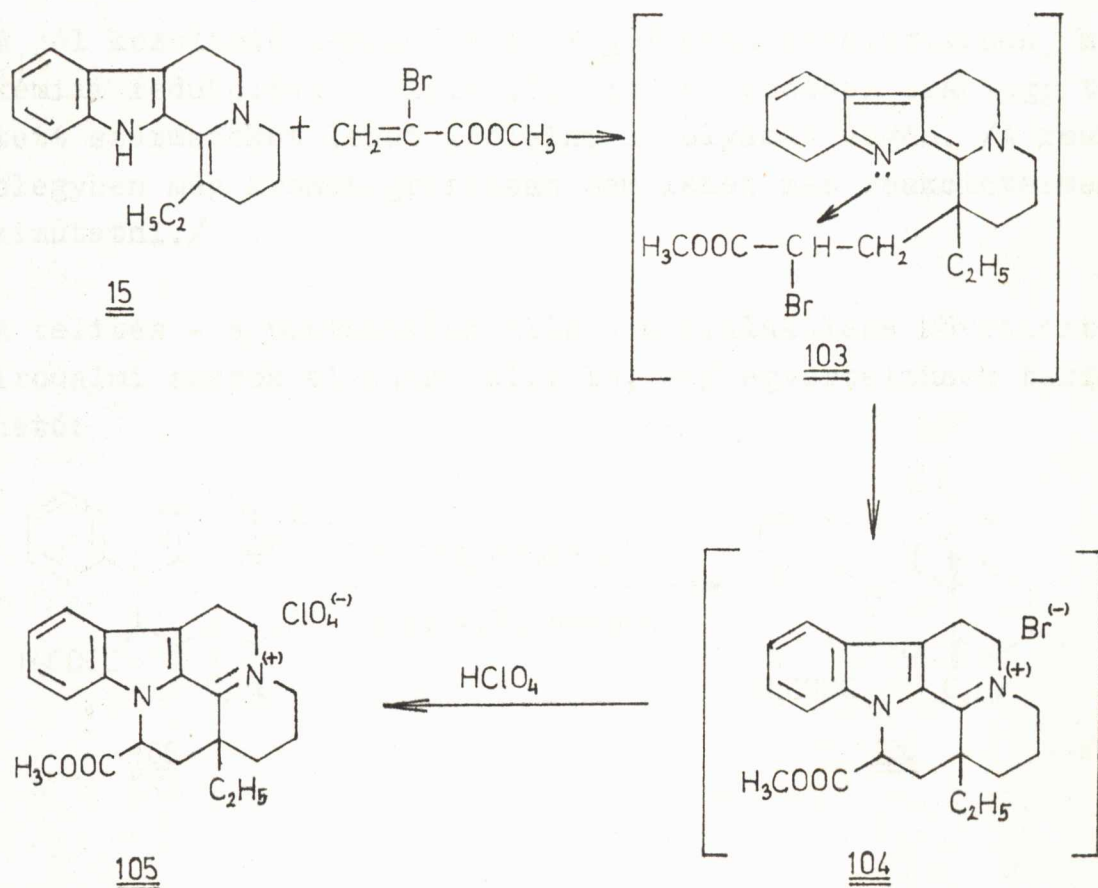
I.M. Hunsberger és J.M. Tien /109 és az ott idézett irodalmak/ egyszerű és jó nyeredékkel megvalósítható módszert tettek közzé az α -helyzetben halogénatomot tartalmazó észtereknek α -oxoészterekké való alakítására. A reakció szobahőfokon, dimetil-szulfoxid oxigénátadó partner jelenlétében valósítható meg.

Ezen lehetőség adta azt a gondolatot, hogy ha olyan láncrészletet sikerül kialakítani a vizsgált molekulán ami a fenti szerkezeti elemet / α -halogénészter/ tartalmazza, akkor reményünk lehet - a sztereoszelektív telítést követően - az oxidáció és azt követő spontán ciklizáció megvalósítására /nevezetesen a 21 vinkamin és/vagy: a 26 epivinkamin szintetikus megközelítésére/.

A 15 enamin száraz diklór-metános oldatához a metil-/2,3-dibrom/-propionátból könnyedén előállítható /110/ metil-/2-brom/-akrilátot adva igen érdekes és jól indikálható változást figyelhattunk meg.

A reakciópartnerek összemérése után azonnal színmélyülés következik be, néhány percnyi állás után az oldat melegedni kezd. A melegedés velejárójaként az oldat világosodik és egészen szalmasárgává változik. Kétnapi szobahőfokon történő állás után az oldószert eltávolítva sószerű anyag marad vissza. A visszamaradó ionos jellegű vegyület kristályosítással nem hozható analitikailag tiszta állapotba. Metanolos oldatából vizes perklórsav oldattal jól fejlett, sárga kristályok választhatók le. A perklorát só protikus oldószerből kitűnően kristályosodik.

Az analitikailag tiszta só elemanalizise igen értékes információt szolgáltatott. A vegyület nem tartalmaz kovalens kötésben lévő halogénatomot, szerkezete: $C_{21}H_{25}N_2O_6Cl$ bruttóképlettel jellemezhető. Infravörös szinképéből hiányzik az indol-NH nagyon jellemző szignálja. Ezen információk birtokában a perklorát só szerkezetére a 105 képletet írtuk föl.

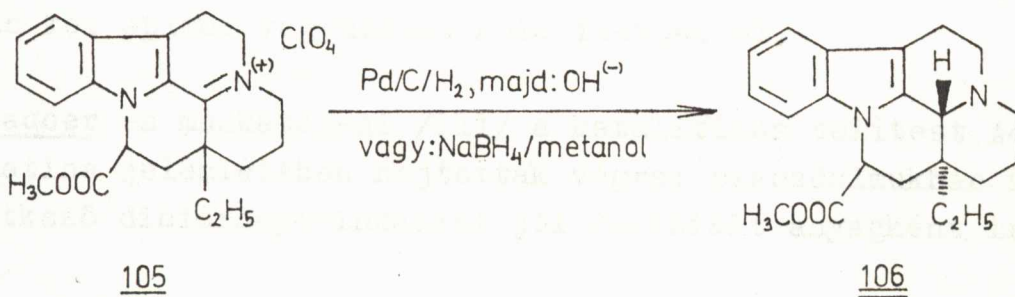


A reakciót a következőképpen értelmeztük: a metil-/2-bróm/-akrilát elektrofil támadást intéz a 15 enamín β -szénatomja irányába, majd az alkilezés eredményeként létrejön a 103 indolenin szerkezet /az oldat színének mélyülése ezt jól indikálja/. A továbbiakban az "indolenin nitrogén" nukleofil támadásának eredményeképpen alakul ki a 104 struktúra. A nukleofil szubsztitúciós reakcióban jó "leaving group"-nak minősülő halogénatom a kovalens kötés felszakadását követően, anion formájában távozik és ionviszonyt tart a pozitívra váló bázikus nitrogén atommal.

Az ily módon kialakuló szerkezet megjelenése /104/ megfosztott bennünket a munkahipotézisünk fentiekben vázolt megvalósításától, de ennek ellenére olyan módszer birtokába kerülünk, amely a pentaciklusos eburnánváz egyszerű felépítését eredményezi.

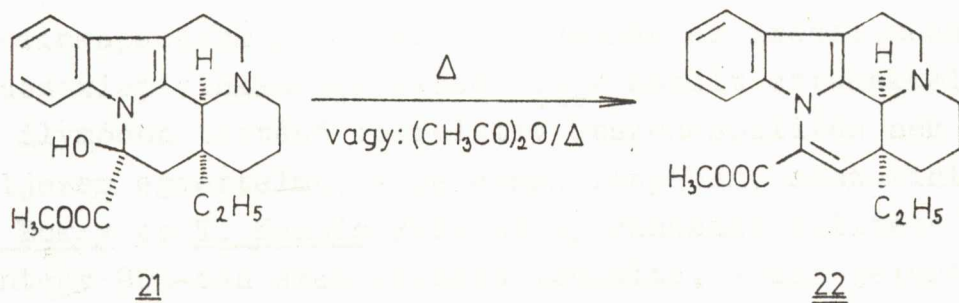
A jól kezelhető perklorát só /105/ mind katalitikusan, mind kémiai redukcióval telíthető. Mindkét esetben csak egy telített származékot lehet izolálni a folyamat végén. /A reakcióelegyben még kromatográfiásan sem lehet más reakcióterméket kimutatni./

A telítés - a pentaciklus előzetes kialakulása következtében - irodalmi adatok alapján /pl.: 16, 48/ egyértelműnek tekinthető:



A kialakuló 106 telített származék szerkezetének pontos rögzítése végett megkíséreltük kizárásos elven is elvégezni a szerkezetbizonyítást.

A 21 szintetikus racém vinkaminból /81/ analógia alapján /pl.: 52, 111/ könnyen elkészíthető a racém apovinkamin /22/.



A 22 származék endociklusos kettőskötésének telítése csontszenes palládium jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel elvégezhető. A hidrogénaddíció elvileg két terméket eredményezhet. Nem sikerült azonban még kromatográfiásan sem két termék jelenlétét kimutatnunk.

Ezen kísérleti eredmény némileg ellentmondásban van az irodalomban leírtakkal. Ugyanis J. Mokry és I. Kempis /41/ illetve J. Mokry és mások /69/ az apovinkamin telítése során két epimer vegyületet különítették el.

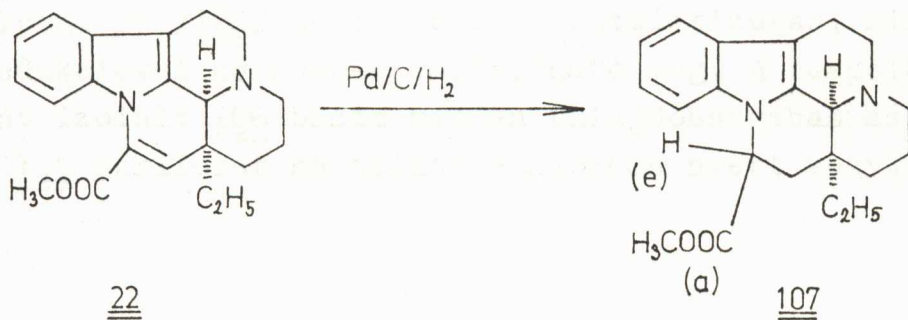
Clauder és munkatársai /111/ a katalitikus telítést Adams platina jelenlétében hajtották végre; szabadalmukban a keletkező dihidroapovinkamint jól definiált anyagként írják le.

Ezen látszólagos ellentmondást oly módon oldhatjuk föl, ha feltételezzük, hogy az általunk használt katalizátor /10%-os

csontszénés palládium/ aktivitása azonosnak, vagy közel azonosnak minősíthető a fentemlitett platina katalizátor aktivitásával.

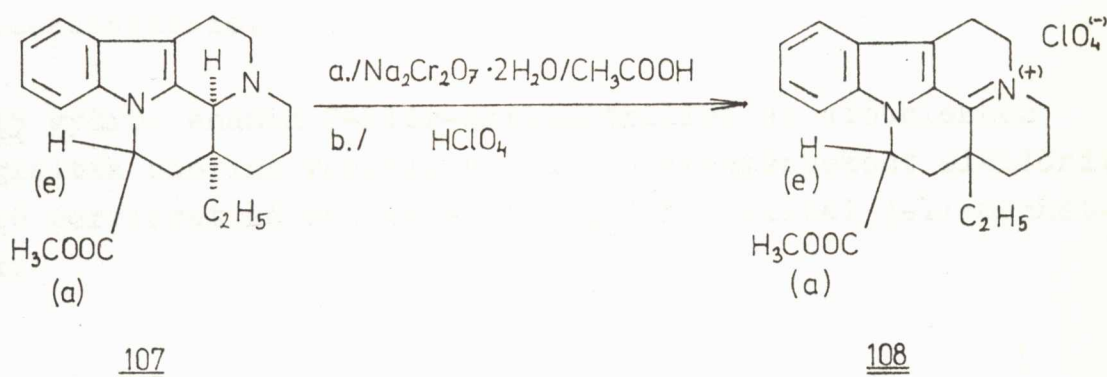
A metanolból jól kristályosítható telített származék deuterokloroformban fölvetett magmágneses rezonancia szinképében a metoxicsoport hidrogénjeinek jele: τ :6,32-nél szingulettként, míg a 14-es pozícióban lévő hidrogén vonala τ :5,08-nál kvartettként jelentkezik.

A szinképadatok jó egyezésben vannak az irodalomban /19/ a dezoxiepivinkaminra /lásd: 107/ közölt értékekkel. Bár az ily módon történő korrelatív összehasonlítás nem lehet teljesen egyértelmű, - de annak fényében, miszerint J. Mokry és T. Kempis /41/ az apovinkamin telítése során mintegy 90%-ban ezen epimert izolálta, - már jelentős realitással bír.

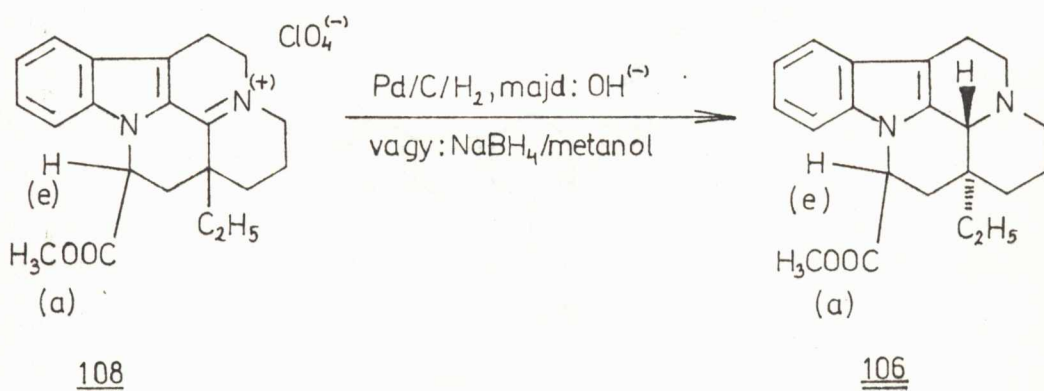


A hidrogénezés során nyert és 107 szerkezetűnek feltételezett származék nem volt azonos a 105 perklorát só telítése során izolált termékkel /106/. Önkéntelenül is adódik az a lehetőség, hogy a 106 vegyületegyed nem a β -as helyzetben, hanem a 14-es pozícióban epimerje a vizsgált és valószínűsített szerkezetű 107-nek.

Ezen fennálló kétely eloszlatása végett a 107 származékot jégecetes közegben nátriumbikromáttal oxidáltuk. A szobahőmérsékleten lejátszódó reakció elegyből vizes perklórsav oldattal jól fejlett, sárga, kristályos só választható le. A nyers termék metanolból kitűnően kristályosodik, szerkezetét elemanalízise és spektroszkópiás viselkedése alapján egyértelműen igazoltuk /108/.



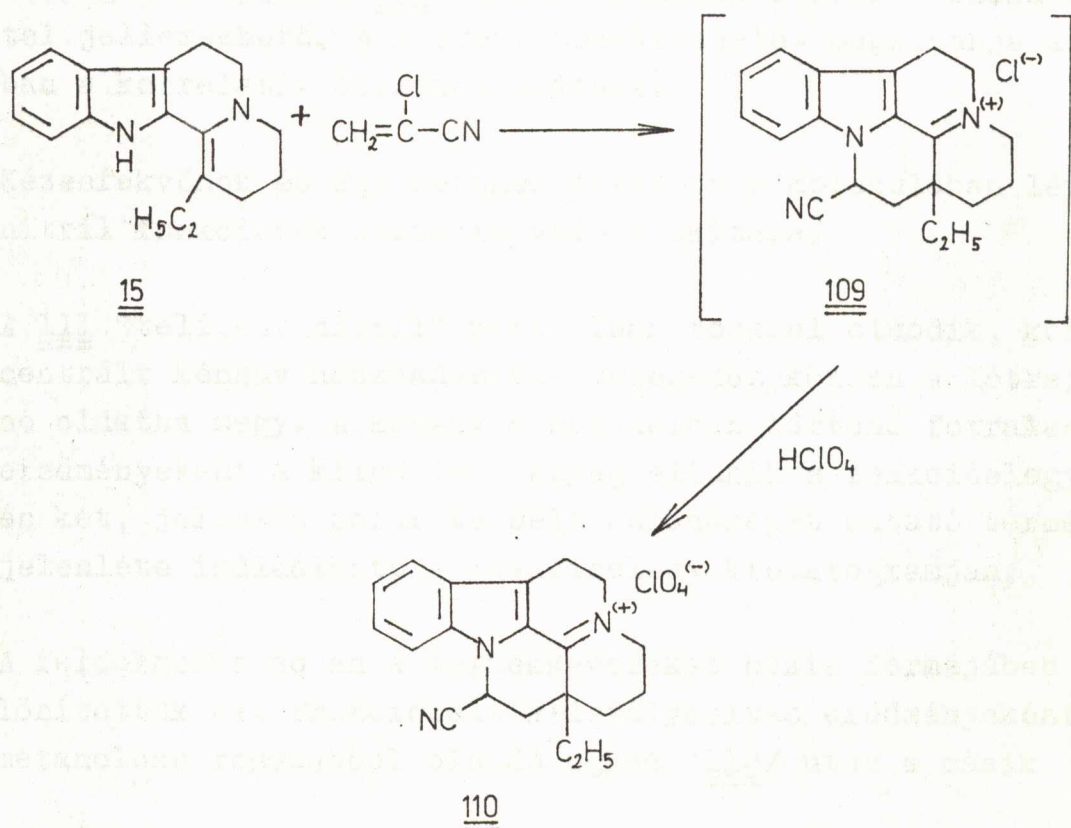
A perklorát só /108/ telítése mind katalitikusan, mind kémiai redukcióval könnyedén valósítható meg. A reakció termékeként izolált 106 bázis minden tulajdonságában azonos volt a 105 perklorát só telítése kapcsán nyert vegyülettel:



Az ily módon megvalósított szerkezetigazolás az eddig csak feltételezett szerkezetű 106-nak pontos szerkezetét is megadta.

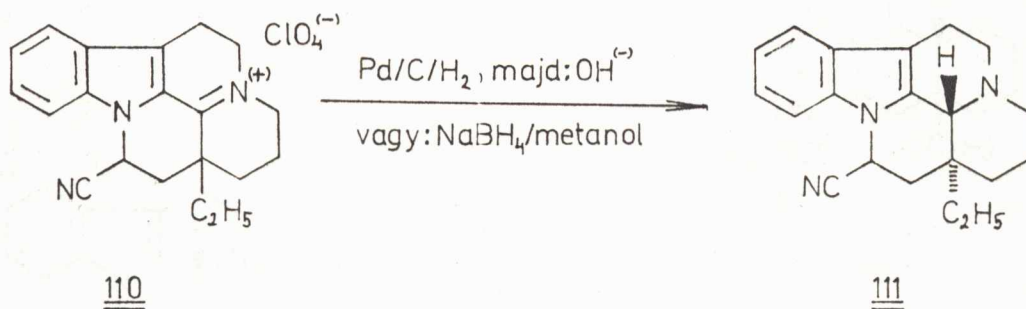
Az α -halogén észterek fentiekben ecsetelt rendhagyó reakciója /lásd az E-gyűrű egylépésbeni kialakulását/ az irodalomban eddig ismeretlen volt. Megvizsgáltuk ezen reakció általánosíthatóságát más, könnyen hozzáférhető partner alkalmazásával is.

A 15 gyűrűs enamin 2-klór-akrilnitrillel az előbbieken taglaltak szerint reagál, a reakció eredményeként elkülöníthető perklorát só szerkezetét a 110 formulával jellemezhetjük:



A perklorát só /110/ telítése során /csontszenes palládium jelenlétében katalitikusan, vagy nátrium-bór-hidriddel ké-

miai redukcióban/ egy terméket eredményező folyamatban sikerült a 111 bázist elkülönítenünk:



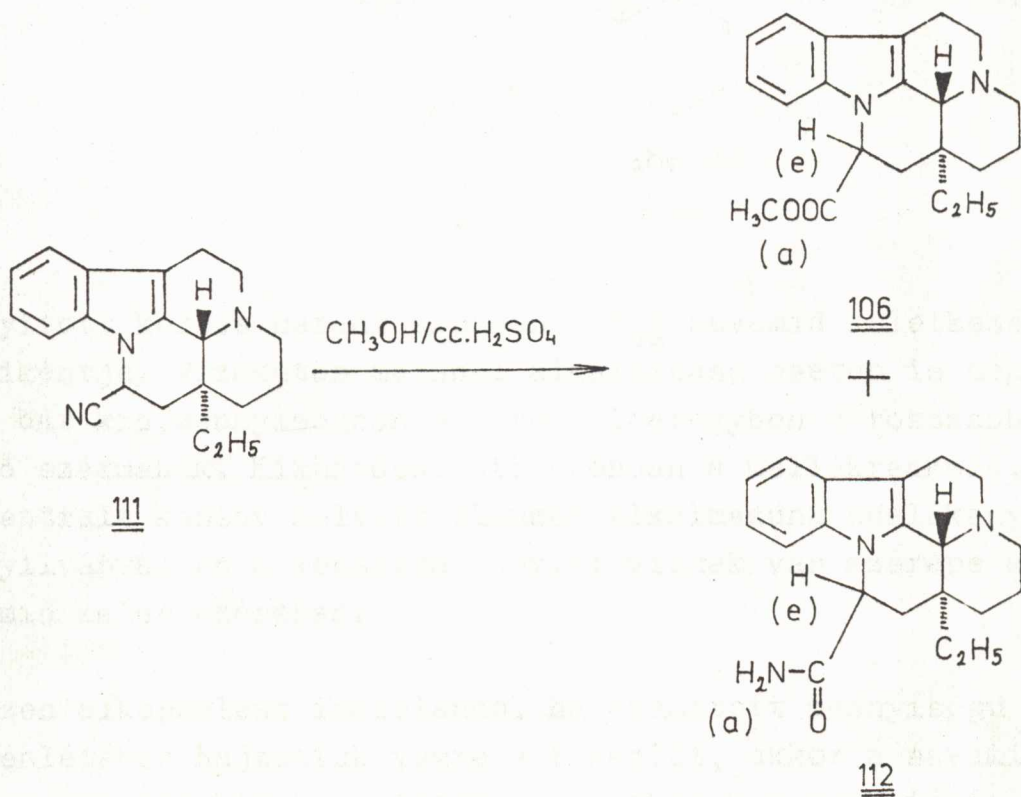
Analógia alapján a 111 bázis várhatóan a följírt szerkezettel jellemezhető. A korrekt hozzárendelés megkívánja azonban a korrelatív összehasonlítást.

Kézenfekvőnek és egyszerűnek látszott a molekulában lévő nitril funkciónak észterré való alakítása.

A 111 "telített nitril" metanolban rosszul oldódik, koncentrált kénsav hozzáadásával melegedés közben a létrejövő só oldatba megy. A kénsavas metanolban történő forralás eredményeként a kiindulási anyag eltűnik a reakcióelegyből és két, jelentős polaritásbeli különbséget mutató termék jelenléte indikálható a reakcióelegy kromatogramján.

A feldolgozás során a termékkeveréket bázis formájában különítettük el. Frakcionált kristályosítás eredményeként a metanolban rosszabbul oldódó egyed 112/ után a másik

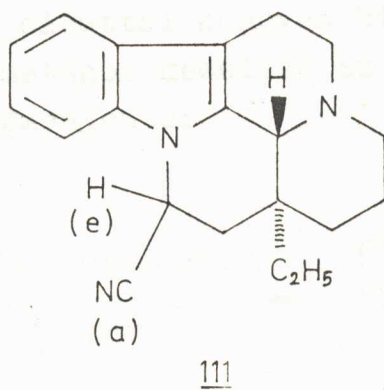
- jobban oldódó - /106/ termék is tiszta állapotban nyerhető ki.



A metanolban rosszabbul oldódó bázis szerkezetét a 112 formulával jellemeztük, míg a jelentősebb mennyiségben megjelenő másik termék /106/ minden tulajdonságában azonosnak mutatkozott a más, független úton /lásd: pl.: 108 \rightarrow 106/ előállított "észter" tulajdonságaival.

Ezen kísérleti eredmény arra engedett következtetni, hogy a kiindulási 111 nitrilben is a 106 észternek megfelelő térállásban helyezkednek el a királis ponton lévő csoportok.

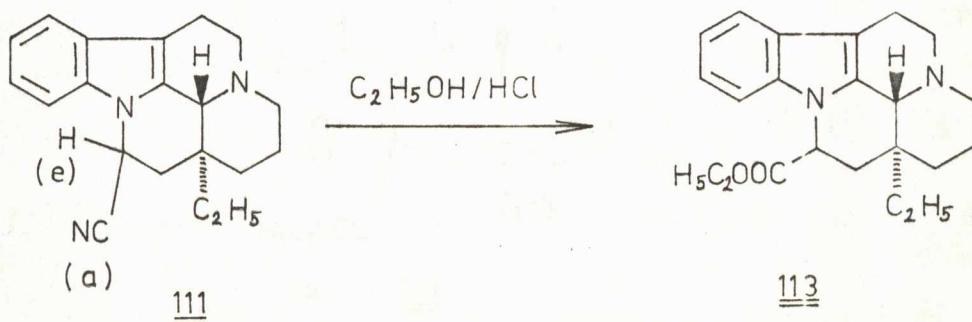
Ilymódon a precíz szerkezet az alábbi formulával jellemezhető:



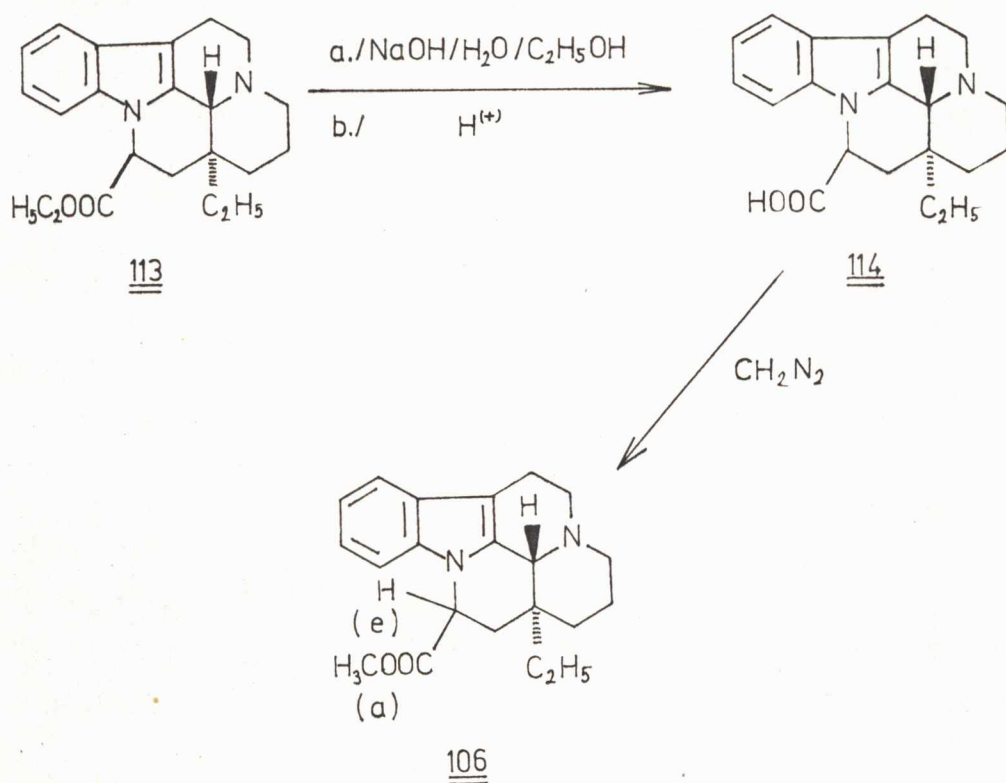
Nyitott kérdés maradt azonban a 112 savamid keletkezésének mikéntje. Vizmentes metanol alkalmazása esetén is megjelenik - bár kis mennyiségben - a reakcióelegyben a rosszabbul oldódó származék. Kiküszöbölhető azonban a mellékreakció, ha koncentrált kénsav helyett óleumot alkalmazunk adalékanyagként. Nyilvánvalóan a kénsavval bevitt víznek van szerepe a savamid keletkezésében.

Ezen elképzelést igazolandó, ha számított mennyiségű víz jelenlétében hajtottuk végre a reakciót, akkor a savamid majdnem kvantitatív mennyiségben keletkezik a reakció során.

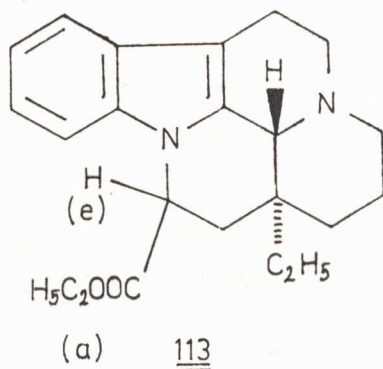
A 111 nitril mellékreakciómentes átalakítása is megoldható. Ha a nitrilt sósavas etanolban történő szuszpendálás után szobahőfokon állni hagytuk, majd néhány órai forralás után a reakcióelegyet feldolgozva abból jó nyeredékkal volt izolálható a várt 113 észter.



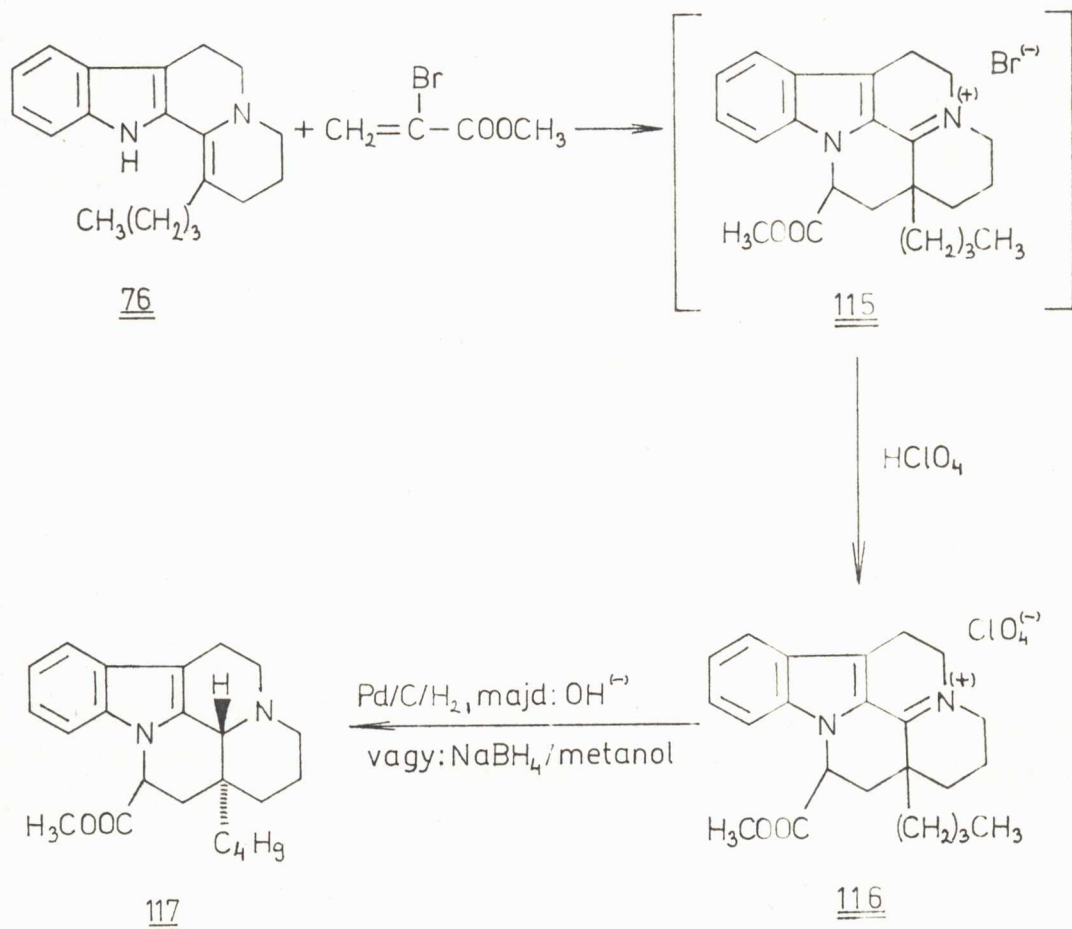
Az észter szerkezetét egyértelműen igazoltuk. Vizes-alkoholos nátrium-hidroxid oldattal könnyen hidrolizálható savvá /114/, aminek diazo-metános kezelése az ismert szerkezetű 106 metilésztert eredményezte:



A korrelatív összehasonlítás egyértelműségéből adódóan a 113 etilészter szerkezetét az alábbi formulával jellemezhetjük:



A további reakció-általánosítást vizsgálva megkíséreltük más, hosszabb alkiláncot tartalmazó enaminnal /76/ is megvalósítani az előzőekben vizsgált reakciókat:

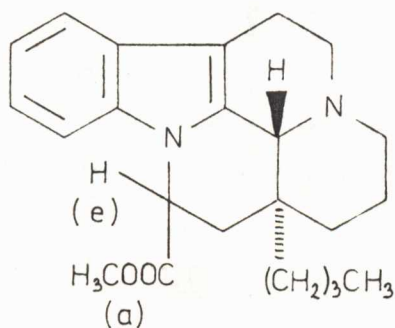


A 76 \rightarrow 116 reakciósor az előzőekben taglaltak szerint, jó nyeredékkal volt megvalósítható. Az izolált perklorátsó szerkezetét a szokásos egyértelműsítő módszerekkel igazoltuk.

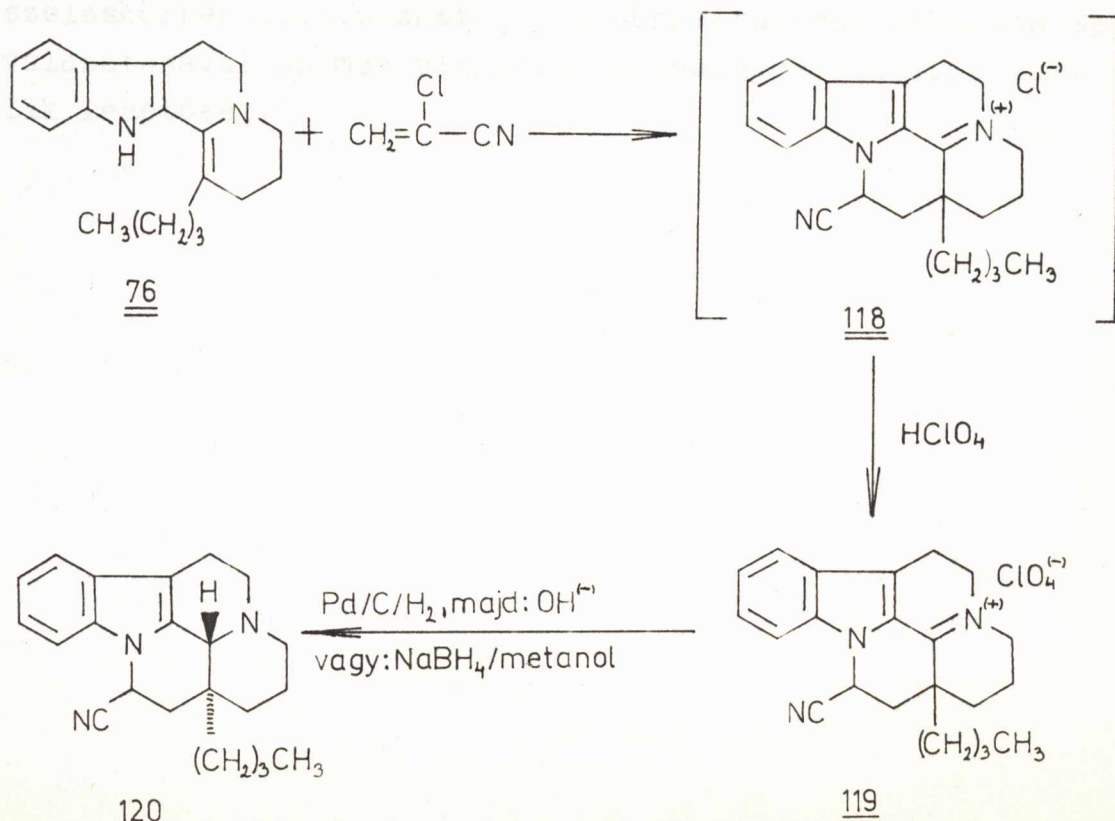
Telítése /mind csontszénés palládium felületén aktivált hidrogénnel, mind nátrium-bór-hidriddel metanolban/ során csak egy származékot /117/ sikerült elkülönítenünk. A 117 pentaciklusos észter magmágneses rezonancia szinképében /deuterokloroformban főlvéve/ τ : 6,16-nál jelenik meg a

metoxicsoport hidrogénjeinek szingulett jele, a 14-es helyzetben lévő hidrogén vonala: τ : 5,06-nál kvartettként asszignálható.

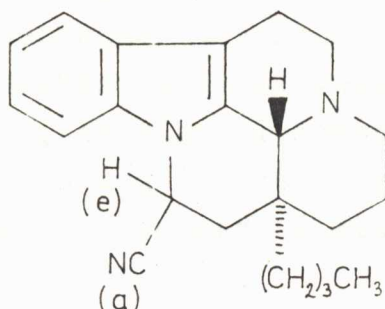
A mért adatok jó egyezésben vannak az előzőekben taglalt, dezoxi-epivinkamin irodalmi adataival /19/. Ennek megfelelően az észter finomszerkezetét az alábbi formulával jellemeztük:



A 76 gyűrűs enamin 2-klór-akrilnitrillel is reakcióba vihető, reakcióeredményként a kitűnően kristályosodó perklorát só /119/ különíthető el, jónak mondható nyeredékkel:



A 119 perklorát só katalitikusan vagy nátrium-bór-hidriddel metanolos oldatban telíthető. A telített pentaciklusos nitril /120/ metanolból kitűnően kristályosodik. Szerkezetét egyértelműen igazoltuk és az alábbi formulával jellemeztük:



120

A fentiekben részletesen kifejtett reakciók megvalósítása-kor egyszerű és jó nyeredékkal kivitelezhető módszerre lel-tünk, ami lehetőséget biztosított az érdeklődésre számot-tartó eburnán váznak egy lépésbeni felépítésére. A módszer széleskörben alkalmazható, a szubsztituensek alkalmas meg-választásával számos vinkamin-vázanalagon előállítására nyi-lik lehetőség.

B/2 A racém vinkaminsav-etil-észter és a racém
14-epivinkaminsav-etil-észter totálszintézise

A vinkamin és társalkaloidjainak ismert, előnyös biológiai aktivitása fényében számos kutatócsoport látott hozzá az alkaloidokból genetikusan levezethető származékok szintetikus megközelítéséhez. A próbálkozás helyénvalóságát bizonyítja az a tény, hogy az ily módon átalakított származékok között több igen érdekes és szerteágazó biológiai tulajdonságokkal rendelkező egyedeket találtak.

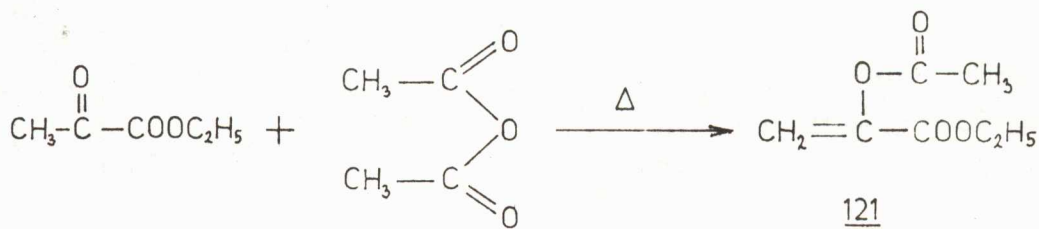
Ezen félszintetikusnak minősülő termékek hátrányaként említhető az, hogy az egyébként is nehezen megközelíthető alkaloidokból bontják le, illetve építik ki azokat.

A vizsgált vegyületegyedek között igen előkelő helyet foglal el a vinkaminból /egy vagy több lépésben/ előállítható vinkaminsav-etil-észter, mint igen érdekes farmakon.

Szinte önmagától adódott az a lehetőség, hogy a vinkamin általunk megvalósított szintézisének /101, 79, 80, 81/ már alkalmazott metodikát használjuk fel az analóg elkészítésénél is.

A 15 enamin reakciópartnereként ebben az esetben a piroszőlősav-etil-észterből könnyen elkészíthető etil-2-/acetyl-oxi/-akrilátot /121/ választottuk.

A nevezett származék az irodalomban /112 és az ott idézett irodalmak/ ismeretes volt, de ennek ellenére egyszerűbbnek látszott előállítására a piroszőlősav-metyl-észter esetén jól bevált utat /113/ követni.



A szintelen olajként elkülöníthető, jellemző szagú folyadék azonosítását az irodalomban közölt értékekkel történő összehasonlításán kívül további spektroszkópiai mérésekkel is megvalósítottuk.

A konjugált kötésrendszerű 121 észter polimerizációra hajlamos, ezért felhasználás előtt mindig frissen desztilláltuk.

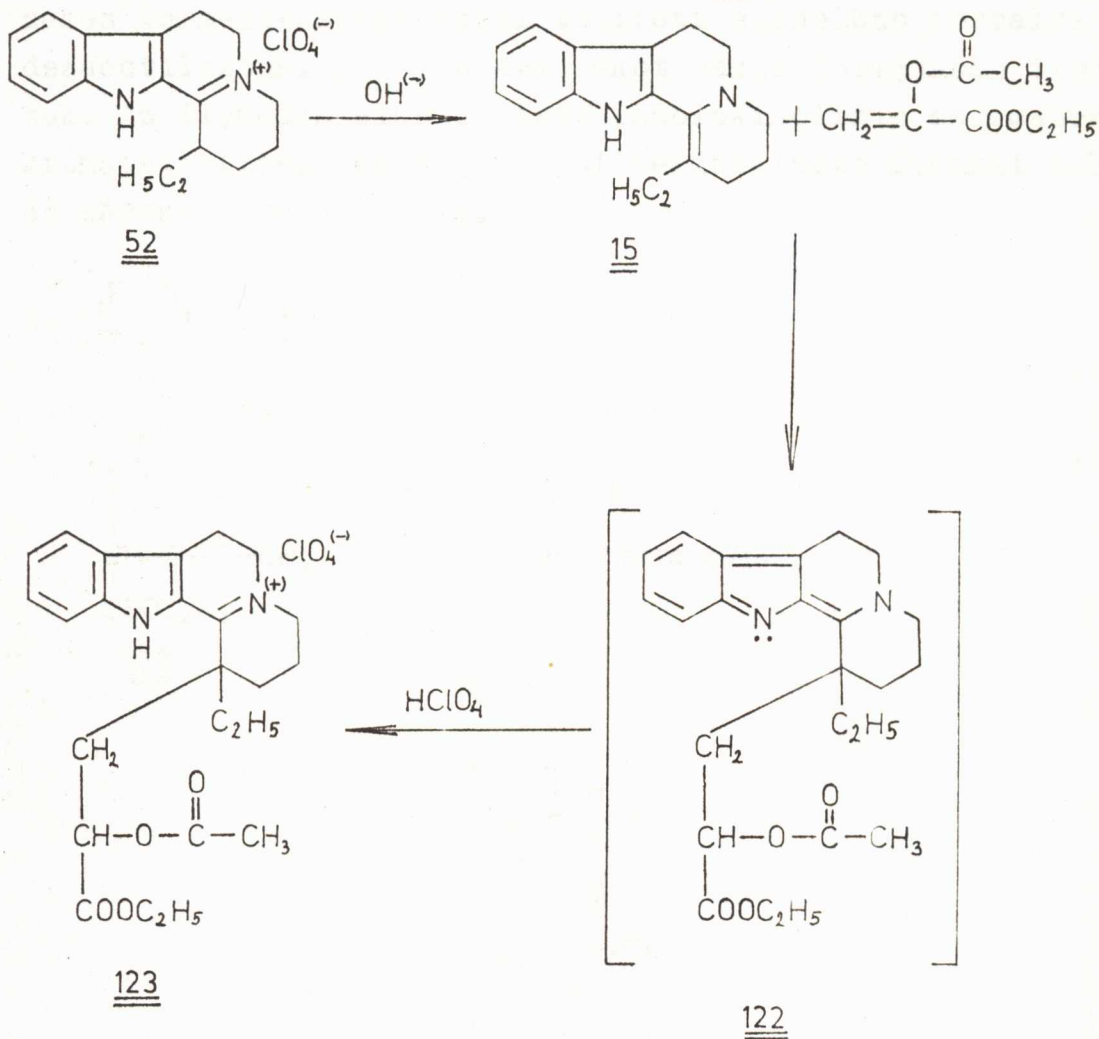
A friss desztillátum jól kezelhető reakciópartnernek minősült a szintézis során.

A reakció megvalósítása a vinkamin szintéziséénél szerzett tapasztalatok birtokában igen egyszerű volt.

Az 52 kinoliziniumsóból fölszabadítható 15 enamin diklórmetános oldatához 121 telítetlen észtert adva azonnal színmélyülés volt tapasztalható.

A reakcióelegyet szobahőfokon való kétnapi állás után /előnyösen iners atmoszférában/ dolgoztuk föl. /Ekkor már kromatográfiásan kiindulási anyag nem volt kimutatható a rendszerben./

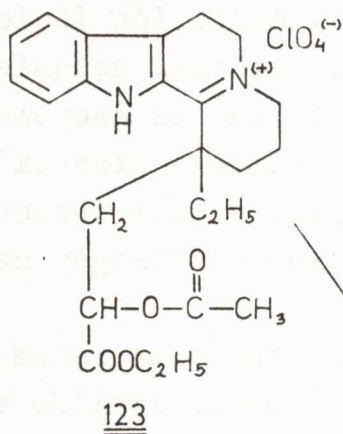
A reakciótermékként megjelenő indolenin származékot /122/ perklórsavaddíciós sója formájában /123/ izoláltuk.



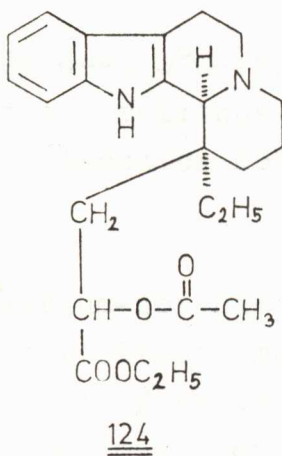
A sárga kristályos por etanolból kitűnően kristályosítható. Az analitikailag tiszta termék szerkezetét egyértelműen igazoltuk.

A nagytérkitöltésű oldalláncot tartalmazó 123 molekula telítése a várakozásnak megfelelően /lásd: Irodalmi rész: 30. oldal/ sztereoszelektíven volt megoldható. Mind katalitikusan aktivált hidrogénnel, mind kémiai redukció során a reak-

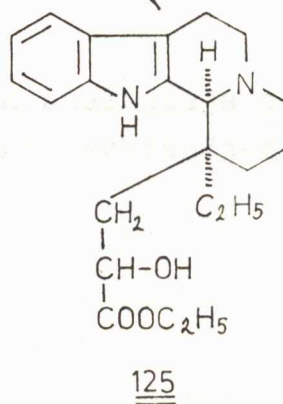
cióelegyben praktikusán csak egy termék megjelenését lehet kromatográfiásan indikálni. A feldolgozás során a hidrogénezés termékét sósavgázzal telített etanolban forralva dezacetileztük. A 125 származékot bázis formájában izoláltuk. Az ily módon elkülönített indolokinolizin származék kromatográfiásan egységes, jól definíálható fizikai tulajdonságokkal rendelkezik.



Pd/C/H₂, majd: OH⁽⁻⁾
vagy: NaBH₄/metanol/0°C



C₂H₅OH/HCl
vagy: C₂H₅O⁽⁻⁾Na⁽⁺⁾/etanol



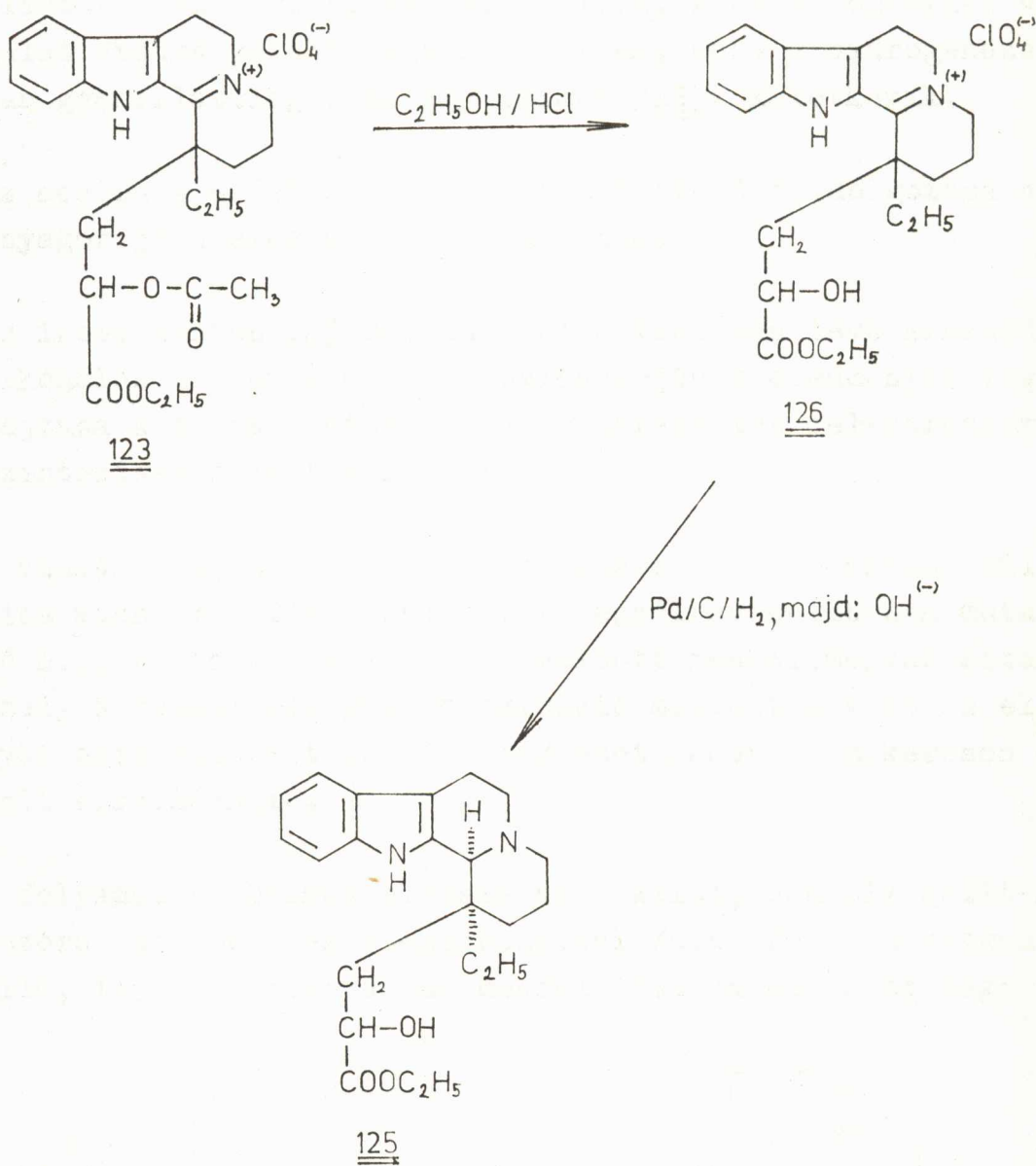
Elvégezhető - a vinkamin szintézisének tapasztalt kísérleti tények birtokában - a közbelső termék /124/ izolálása is. A katalizátorról leszűrt oldat bepárlása után visszamaradó só acetonnal jól oldódik, melyből ammónium-hidroxid oldattal szabadítható föl a 124 bázis. Az etanollal jól kristályosítható bázis szerkezetét szinképei alapján igazoltuk. A 124 acetyl-oxi származék bázikus közegben is /nátrium-etilátos etanollal/ dezacetylizálható. A reakció eredményeként elkülönített 125 hidroxysav-etilészter minden tulajdonságában azonos volt a savas közegben végzett dezacetylizációs reakciótermékével.

A katalitikus hidrogénezés nagymérvű sztereoszerektivitása mellett is végeztünk kísérletet a telítés fémhidriddel történő megvalósítására.

Alacsony hőfokon /előnyösen 0°C-on/ vezetve a kémiai redukciót csak egy - és a katalitikus telítés termékével azonos - hidroxysav-etilészter különíthető el a folyamat végén.

Metanollal oldatban nátrium-bór-hidrid alkalmazásával a reakció jó nyeredékkal valósítható meg. Magasabb hőfokon /már szobahőmérsékleten is!/ végrehajtott telítés során azonban a reakcióelegyben megjelenik a 125 12b-helyzetben epimer származéka is.

A vinkamin szintézisének tapasztaltak analógiájára megkíséreltük a fentiekben taglalt reakció sorrendjét megváltoztatni:



A 123, sósavas etanol forráspontján dezacetilezhető, a nyert 126 perklorát só a reakcióelegyből szépen fejlett kristályok formájában kiválik.

Az analitikailag tiszta 126, acetonos oldatban, csontszén és palládium jelenlétében igen gyorsan vesz föl egy mól hidrogént.

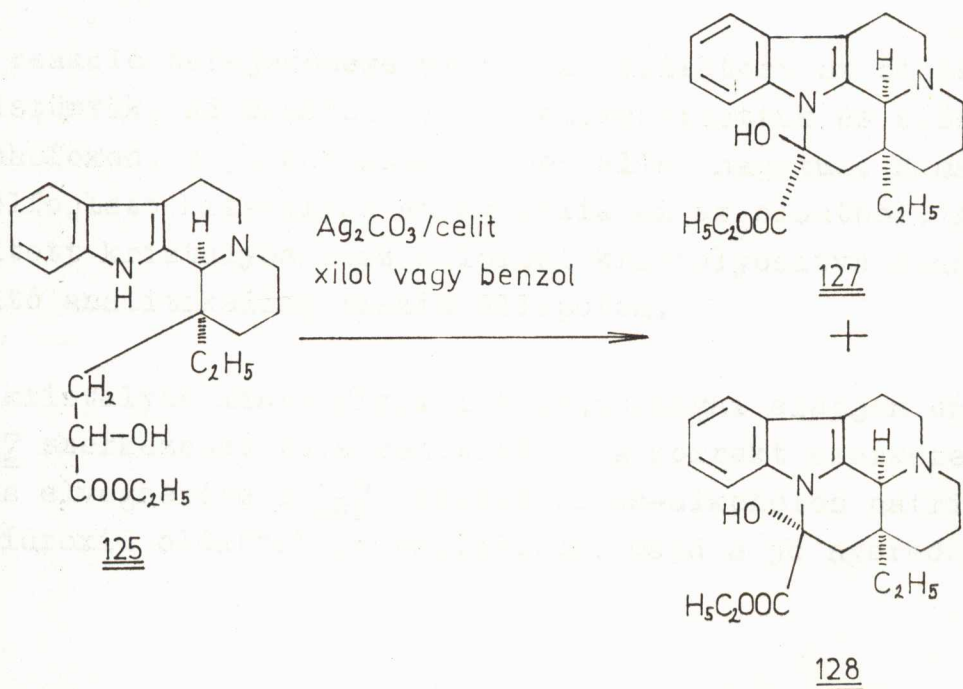
A hidrogénezés befejeztével a katalizátort leszűrtük és az oldatot kromatográfiásan vizsgáltuk. A kromatográfiás vizsgálat eredményeként megállapítottuk, hogy a hidrogénezés során gyakorlatilag csak egy termék /125/ keletkezik.

Az acetonos oldat lúgosítás után történő feldolgozása a várt anyagot jó nyeredékkal szolgáltatatta.

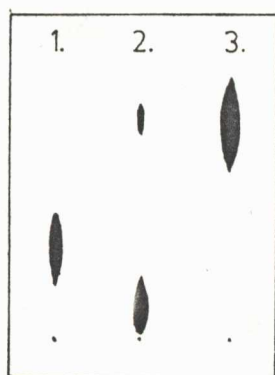
Az izomermentes 125 molekula oldalláncában lévő szekunder alkoholos hidroxil csoport oxidációjának eredményes végrehajtása a fejezet címében feltüntetett két célszármazék szintézisét jelentheti.

A vinkamin szintetikus megközelítése kapcsán számos oxidációs módszert próbáltunk ki. A legcélravezetőbbnek mutakozó u.n. Fétizon reagenssel kiváltott reakciómegvalósítás /mely a reakcióelegyben az oxidáció mellett a várt és előnyös epimerizációt is elvégzi/ esetünkben is sikeresen volt alkalmazható.

A folyamat aprotikus oldószerben /xilol, benzol/ celit hordozóra lecsapott ezüst-karbonáttal /u.n. Fétizon reagenssel/ /114, 115/ a várakozásnak megfelelően valósítható meg:



A reakció előrehaladását kromatográfiásan jól követhettük. Xilol forráspontján végezve a reakciót: a 125 alkohol eltűnik a rendszerből és a vizsgált millióben /diklór-metán: metanol futtatószerben, alumínium-oxid lapon/ a kiindulási anyagnál kisebb R_f értékű termék keletkezik. Az idő előrehaladtával ezen folt is főtömegében elfogy és jól definiált "harmadik folt" alakul ki a reakcióelegyből kivett minta kromatogramján /lásd: 10. ábra/



- 1./ Kiindulási állapot /125/
- 2./ Reakció előrehaladása
127 és 128 együttes jelenléte
- 3./ Reakció befejeződése /127/

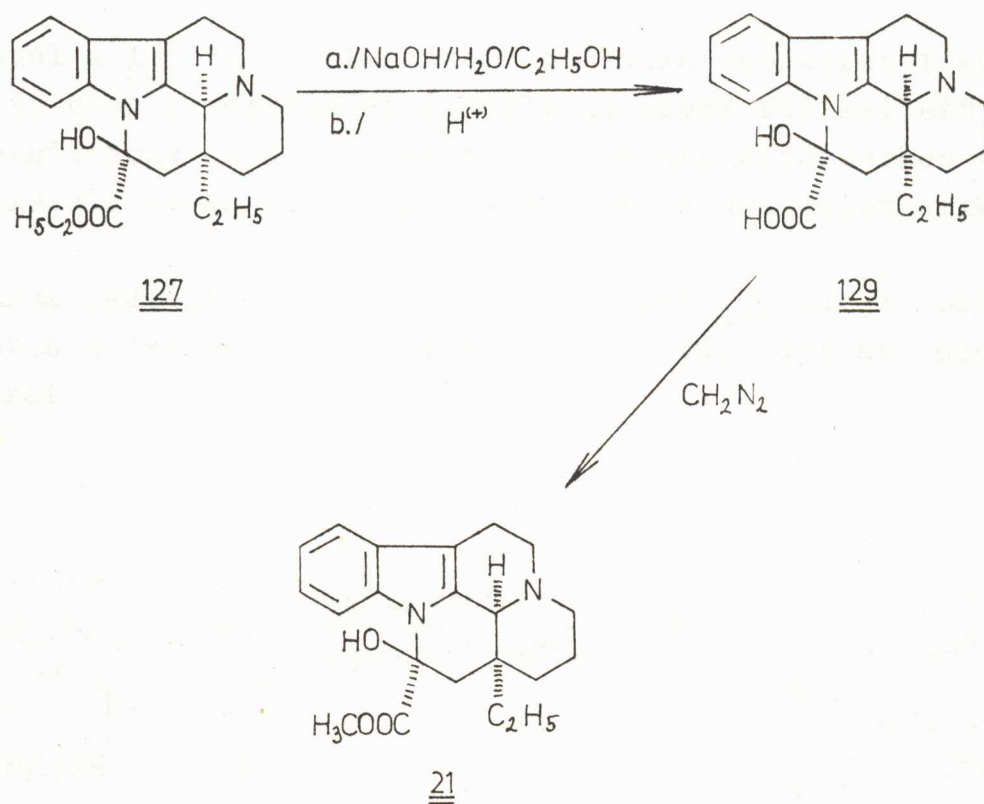
Diklór-metán:metanol rendszerben, alumínium-oxid PF_{254} lapon előhívás: jódgőzzel.

10. ábra

A reakció befejeződése után a katalizátort az oldószerből kiszűrtük, az oldatot kissé betöményítettük és először szobahőfokon, majd hűtőszekrényben állni hagytuk. Hamarosan jólfejlett kristályos anyag válik ki az oldatból. Az elkülönített kristályos rész xilolból kristályosítva könnyen hozható analitikailag tiszta állapotba.

A kristályos minta fizikai tulajdonságai alapján annak a 127 szerkezetet tulajdonítottuk. A korrekt szerkezetigazolás elvégzésére a 127 észtert vizes-alkoholos nátrium-hidroxid oldattal hidrolizáltuk, majd a jó nyeredékkel el-

különített 129 savat diazo-metánnal az ismert térszerkezete-
tü racém vinkaminná /21/ alakítottuk:



A korrelatív szerkezetigazolás egyértelművé tette a reak-
ciósor előző lépéseiben leírt vegyületek /lásd: 124 és 125/
csak feltételelesen megadott szerkezetét.

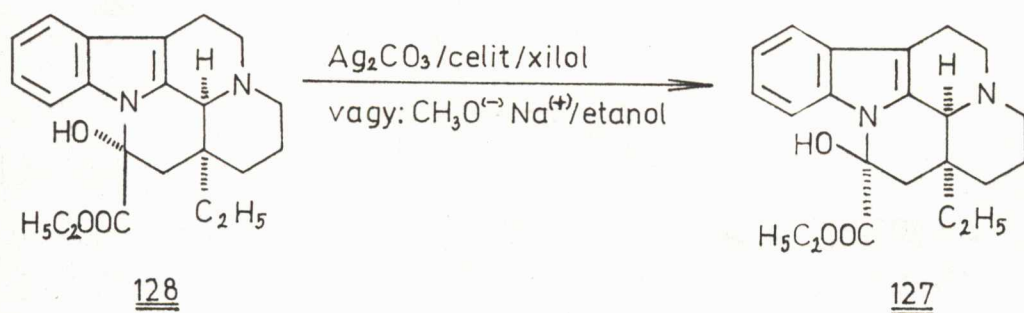
A továbbiakban - a vinkaminszintézis teljes analógiájának
megtartása mellett - megkíséreltük a 125 oxidációja kapcsán
először keletkező termék egyértelmű szerkezeti hozzárende-
lését.

Ha az oxidációs reakciót benzolban hajtottuk végre, akkor
- bár lassú reakció eredményeként - sikerült tiszta állapot-
ban a kisebb R_F értékű terméket /lásd: 10. ábra/ elkülöni-
teniük. A benzolos oldatból /a katalizátor leszűrése után/

már szobahőmérsékleten is jó nyeredékkal válik ki a 128, mely a racém vinkaminsav-etil-észterhez igen hasonló tulajdonságokat mutat.

Mivel a 125 "alkohol-észter" molekula szerkezetét közvetett úton egyértelműen igazoltuk, ezért fel kellett tételni, hogy az alacsonyabb forráspontú oldószerben a 127 molekula 14-es pozíciójában epimer termék keletkezik.

Ennek igazolására elvégeztük a tiszta 128-nak xilolban, Fétizon reagens hozzáátéttel kiváltható, várt átizomerizálását:

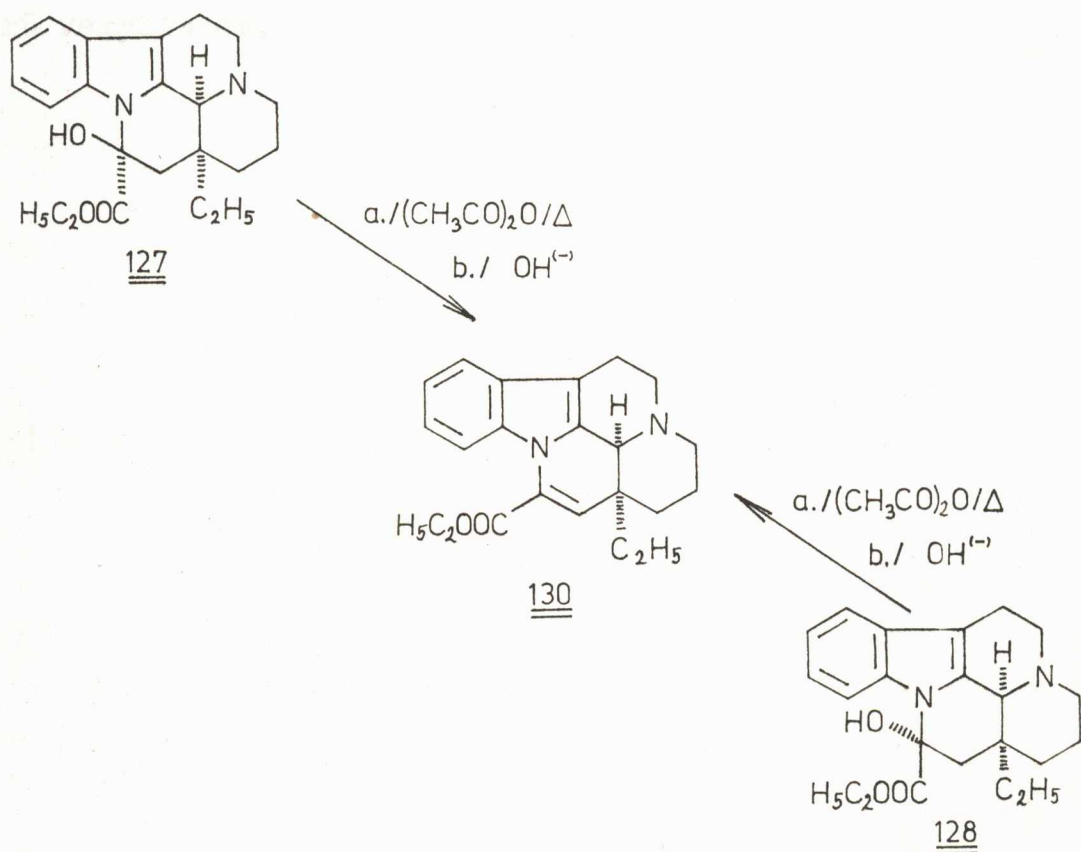


Elképzeléseinket a kísérleti tény mindenben alátámasztotta, néhány órai forralás után a 128 főtömegében 127 racém vinkaminsav-etil-észterre epimerizálható.

A kísérleti eredmények a következőképpen értelmezhetők:

Az oxidáció során - az alkoholos hidroxilcsoport oxidációját spontán gyűrűzáródás követi - először kinetikusan kontrollált folyamatban a 128 14-epivinkaminsav-etil-észter keletkezik, ami az idő előrehaladtával alakul át a termodinamikailag stabilisabb vinkaminsav-etil-észterre /127/.

Ezt a stabilitásbeli különbséget mutatja az a tény is, hogy a 128 etanolban katalitikus mennyiségű nátrium-metiláttal forralva kvantitatíve alakítható át a stabilisabbnak ítélt 127 egyeddé. Jó egyezésben van az előzőekben föltételezett - és részben igazolt - megállapítással az alábbi kísérleti eredmény is. Ugyanis, ha a két származék valóban a 14-es pozícióban epimerje egymásnak, akkor mindkét egyed azonos "apo-származékká" /lásd: irodalmi rész/ alakítható:



A hipotézist igazolandó kísérleti tény teljes egyértelműséget szolgáltatott. Mind a 127, mind a 128 ecetsav-anhidriddel forralva vizelimináció eredményeként - lúgosítást követően - azonos terméké /130/ alakítható.

A teljes egyértelműséget jelentő szerkezetigazolás befejezése után elmondhattuk, hogy elképzeléseink mindenben igazolást nyertek. Alkalmasan megválasztott, elektrofil addíciós reakcióra készíthető partner fölhasználásával olyan indolokinolizin származékhoz jutottunk el, melyből a váz sztereoszelektív telítését és a telített származék dezacilezését követően végrehajtott oxidáció eredményeként kaptuk a fejezet címében megjelölt két, alkaloidszerű vegyületet.

B/3. Az 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g]-
indolizin elektrofil alkilezési reakcióinak leírása.

A B/1 és B/2 fejezetben beszámoltam a 15 indolo-kinolizin szerkezeti elemet tartalmazó enaminn néhány figyelemreméltó alkilezési reakciójáról.

Érdekesnek ígérkezett a bemutatott reakciók általánosíthatóságát vizsgálni és az indolo-indolizin vázelemet tartalmazó enaminnal /89/ is megkíséreltük megvalósítani a nevezett fejezetekben interpretált reakciókat.

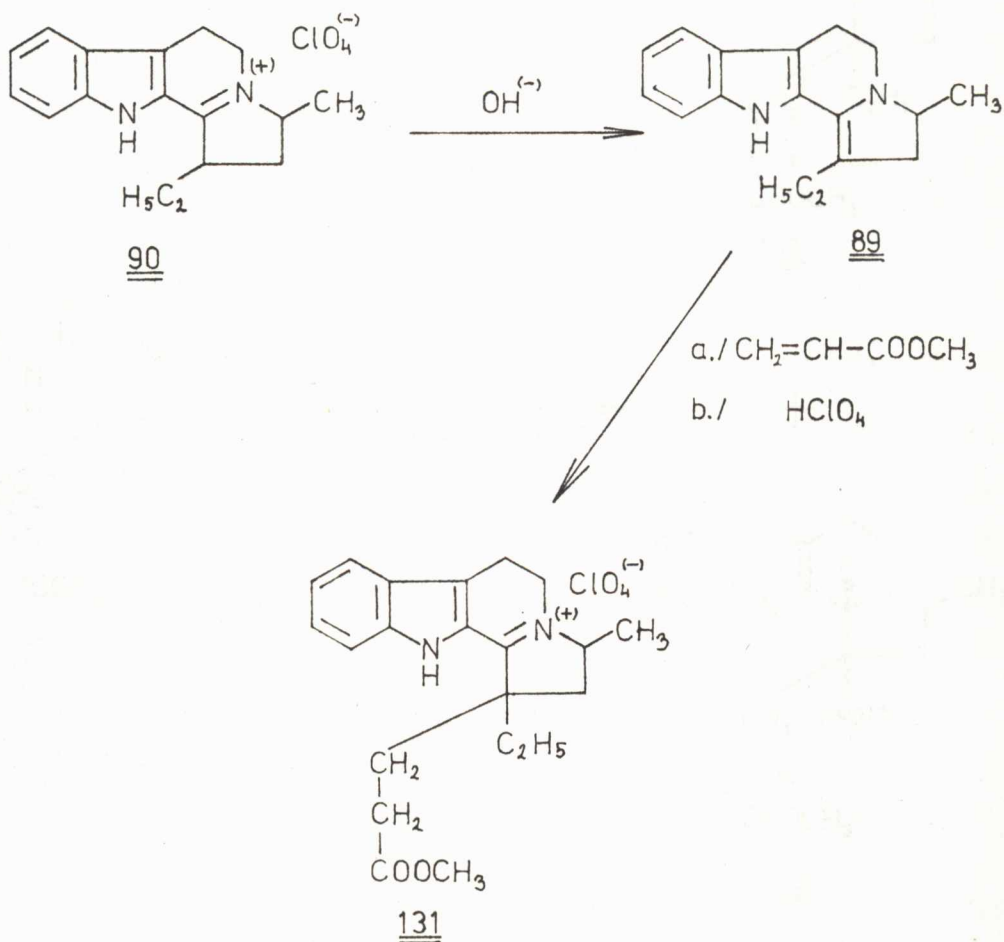
Várhatóan sztereokémiai szempontból jelenthet érdekes modellegegyületet az öttagú D-gyűrűt tartalmazó származék.

A jól definiált 90 perklorát sóból az enaminn bázis /89/ könnyedén szabadítható föl. Az enaminn bázis száraz diklór-metános oldatához metil-akrilátot csepegtetve azonnal a várt színmélyülést tapasztaltuk. Az oldat színének mélyülése alapján a reakció előrehaladása jól indikálható. Egy-két napi szobahőfokon történő állás után a reakció befejeződik. /A reakcióelegyben már V.R.K.-san nem mutatható ki a kiindulási enaminn./

A sötétvörös oldatot vákuumban - alacsony hőfokon - bepárolva, olajos termék marad vissza. Az olaj metanolban kitűnően oldódik, az oldatból hűtés és kapargatás hatására sem kristályosodik ki - az analógia alapján várt - a 94 származékkal izomer vegyület.

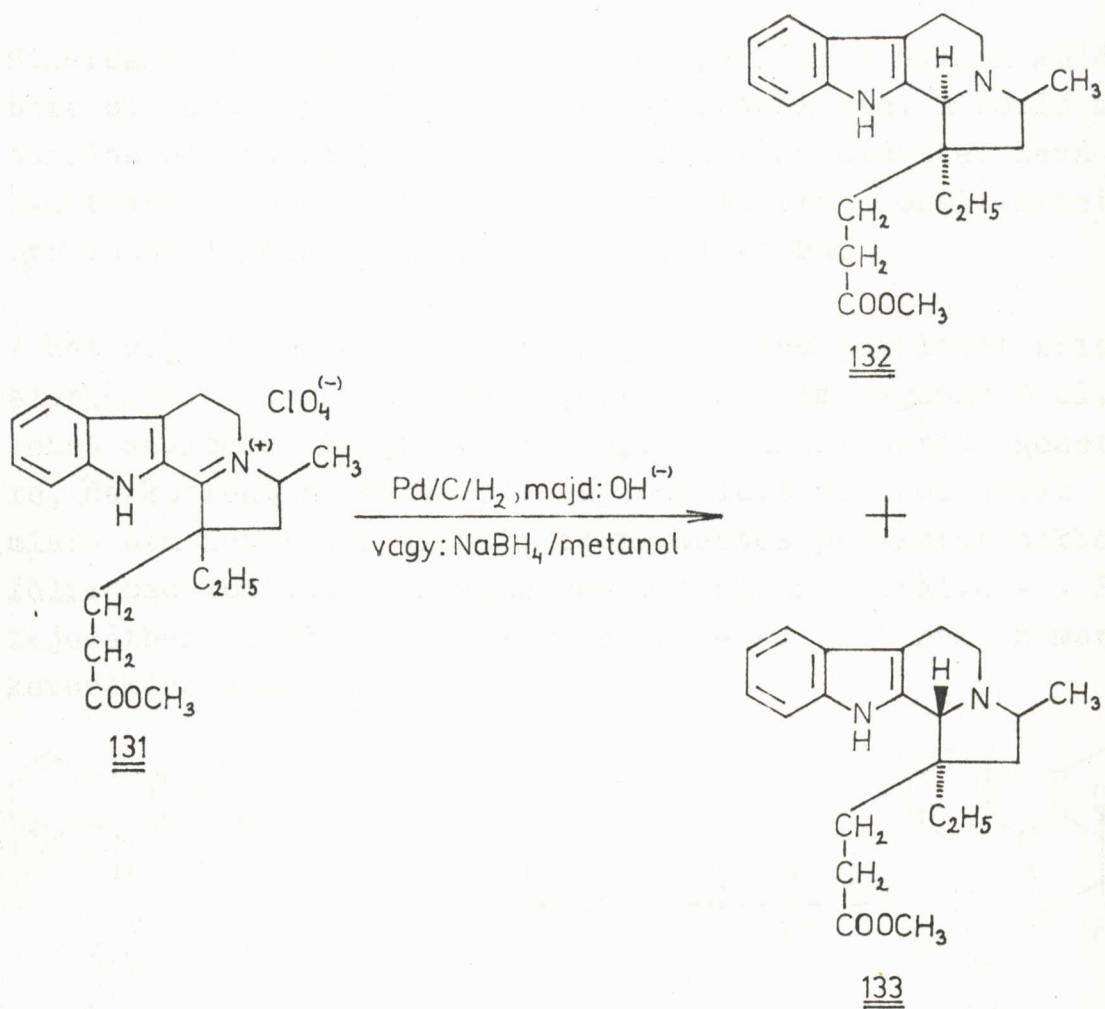
A bázis metanolos oldatából vizes perklorosavoldattal jól

fejlett indolizinium perklorátsó 131/ választható le:



A sárga, kristályos só metanolból kristályosítható. Az analitikailag tiszta 131 termék szerkezetét elemanalizise és spektroszkópiai viselkedése alapján egyértelműen igazoltuk.

A 131 molekulában lévő $\text{>C=N}^{(+)}\text{<}$ kötés mind katalitikusan, mind kémiai redukcióval /nátrium-bór-hidriddel metanolban/ telíthető. A redukcióban - a 92 hasonló reakciójával teljesen analóg módon - két telített származék keletkezik:

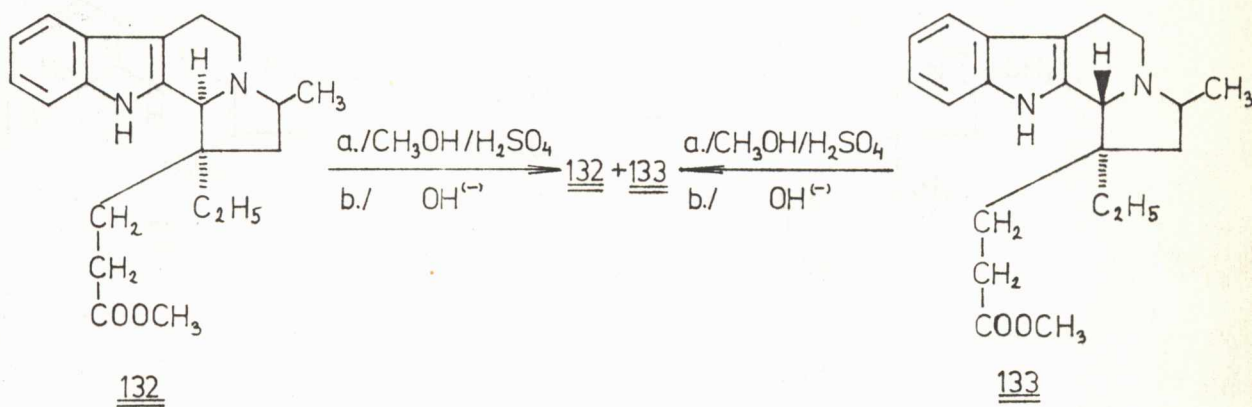


Az ily módon képződött termékek szerkezetét a 132 és a 133 képlettel jellemeztük.

Az izomer származékok frakcionált kristályosítással nem választhatók szét, elkülönítésük vagy kromatográfiás úton, vagy származékaiknak különböző oldékonysága alapján történhet.

Sikeresnek volt ítéltető a bázisok perklorát sóinak különböző oldhatóságát kihasználó elválasztási mód. A bázis metanolos oldatából 70%-os vizes perklórsav oldattal leválasztható a perklorát-só keveréke, ami frakcionált kristályosítással hozható izomermentes állapotba.

A két vegyületegyed. /132 és 133/, illetve perklorát sóinak szerkezeti hozzárendelése egyértelműen nem végezhető el; lehet analógia alapján némi támpontot kapni térszerkezetükre, de korrekt hozzárendelés a bonyolult molekulaalkat miatt nem tehető. A tiszta, izomermentes perklorát sókból fölszabadított bázisok kénsavas metonlban forralva - a B/1 fejezetben leirtakkal jó egyezésben - az észterek izomer keverékévé alakulnak át:

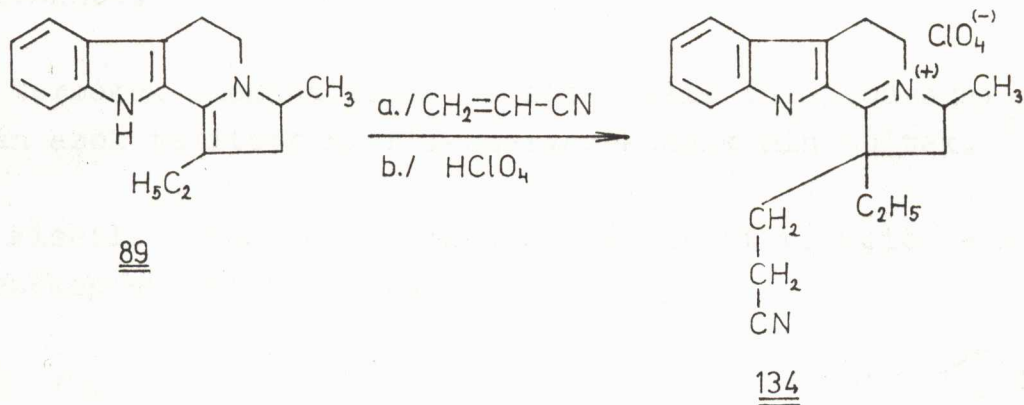


A reakció eredményeként nyert észterkeverék - bármelyik egyedből is indultunk ki - mindig azonos arányban tartalmazza az izomereket.

A megoszlás kb 2:1-hez a magasabban olvadó perklorát sót szolgáltató izomer javára.

Nagy érdeklődéssel fogtunk hozzá a 15 strukturizomer enaminn esetében rendhagyóan viselkedő, akrilnitrillel megvalósított reakció tanulmányozásához.

A 89 indolizin enaminn diklór-metános oldatához frissen desztillált akrilnitrilt adva a szokásos szinműülés-indikálta reakciót észleltük. A reakcióelegyet szobahőfokon történő kétnapi állás után dolgoztuk föl. Az oldószer és a reakciótárs eltávolítása után vörös olaj marad vissza, ami metanolban igen jól oldódik. A protikus oldószerben készített oldatból vizes perklórsav oldattal leválasztható a termék perklorát sója /134/



A nyersterméként elkülönített só metanolból kristályosítva hozható tiszta állapotba. Szerkezetét elemanalizise és infravörös szinképadatai alapján igazoltuk.

A 134 perklorát só telítése igen meglepő eredményt szolgáltatott. Metanolos oldatban csontszenes palládium katalizátor jelenlétében végrehajtva a telítést a hidrogénezés egy mól hidrogén felvétele után leáll.

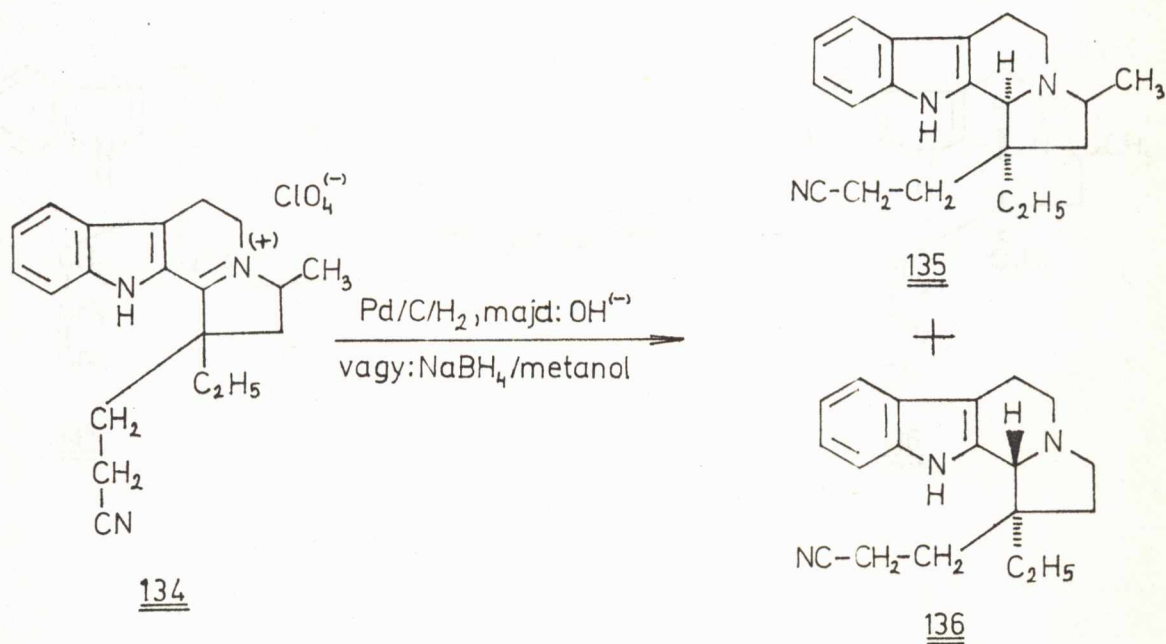
A katalizátorról leszűrt oldatot vákuumban bepároltuk, lúgosítás után a terméket bázis formájában izoláltuk.

A várt - legalábbis a 98 → 99 átalakítás tükrében -, egyfoltos termék helyett, két jól definiált és közel azonos intenzitású foltot eredményező terméket indikálhattunk a termék kromatogramján. Először azt tételeztük föl, hogy talán valamilyen más, szekunder reakció is lejátszódott a hidrogénezés során.

El kellett azonban vetni ezt a föltételezést a termékek preparative történő elkülönítése után. Metanolból frakcionált kristályosítással két, jól definiált - és kromatográfiásan egyfoltos - vegyületegyed nyerhető ki a reakciókeverékből.

A termékek elemanalizise és spektrális tulajdonságai alapján azok telített nitril-származékoknak minősültek.

A kísérleti tények birtokában a telítési reakciót a következőképpen formulázhattuk:

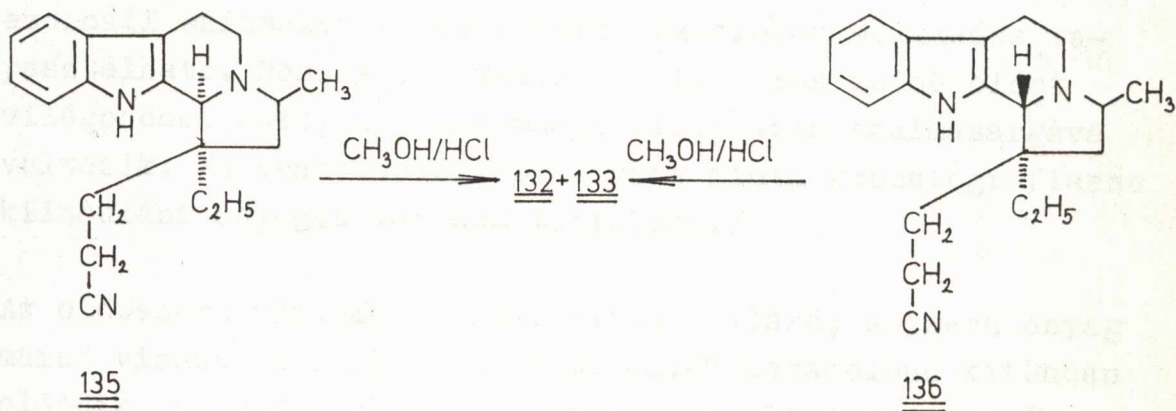


Hasonló eredményre jutottunk akkor is, ha a telítést nátrium-bór-hidriddel, metanolban hajtottuk végre.

Az először meglepőnek minősülő tény molekulamodellek tanulmányozásával volt értelmezhető. A vizsgált 134 molekula kvázi planáris jellegénél fogva /ellentétben a 98 hatagú-gyűrűs származékkal/ mindkét oldalról lehetőséget ad a hidrogén, illetve a hidrid anion támadásának. A térbeli gátlás minimálisra való csökkenése eredményezheti a két oldalról való támadás megvalósulását, illetve annak velejárójaként a két izomer származék keletkezését.

Gondolatmenetünk folytatásaként megkíséreltük a nitril egyedeket észterszármazékokká konvertálni. A jól definiált nitril bázist /135 és/vagy 136/ sósavgázzal telített metanolban forralva alakítottuk át metil-észter származékká.

Az izomermentes nitrilegyedek bármelyike az észteresítés befejeztével keveréknek minősült. Az észterkeveréket a jól kristályosodó perklorát sója formájában választottuk szét.



A keletkező izomerek perklorátsóinak szétválasztás utáni azonosítását egyértelműséget biztosító módon hajtottuk végre.

A fentiekben interpretált kísérleti eredmény jó egyezésben van a B/1 fejezetben már taglalt /99 \rightarrow 30b + 31b/ átalakítással. Itt is feltehetően az előbbieket során részletesen kifejtett gyűrűfelnyílás eredményeként keletkezett a jól definiált - és izomermentes - nitrilegyedekből az észter-származékok keveréke.

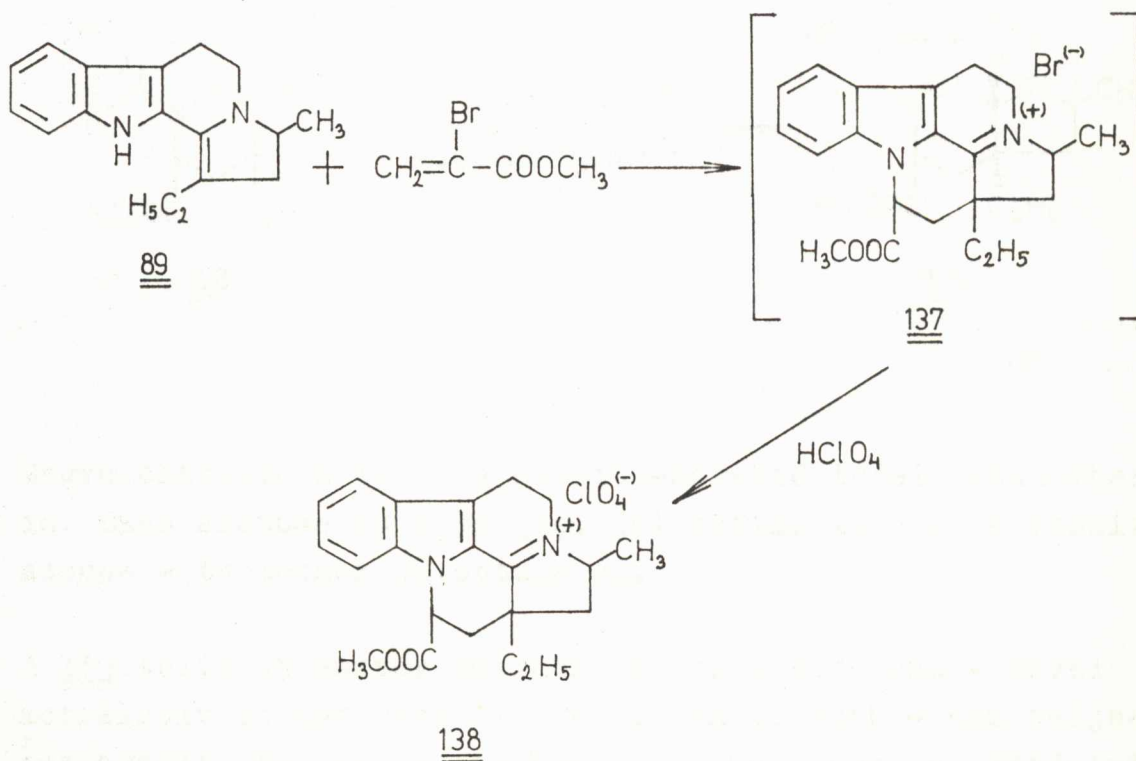
A 15 indolo-kinolizin enamint reakcióinak tanulmányozása során a 2-halogén-akrilsav-származékokkal végzett reakció pentaciklusos dehidro-eburnánváz vegyületeket eredményezett.

Ezen reakciók általánosítása - és velejárójaként a D-nor-dehidro-eburnánváz felépítésének reményében - megkíséreltük a 89 indolo-indolizin enamint a nevezett származékokkal reakcióba vinni.

A 89 bázis diklór-metános oldatban vörös színnel oldódik. A száraz oldathoz metil-/2-bróm/-akrilátot /110/ adva azonnali színmélyüléssel kísért reakcióban melegedés tapasztalható. Néhány óra múlva a sötétvörös színű oldat világosodni kezd, két-háromnapi állás után szalmasárgává változik. /A reakcióelegyből kivett minta kromatográfiásan kiindulási anyagot már nem tartalmaz./

Az oldószert vákuumban eltávolítva szilárd, sószerű anyag marad vissza. A sárga "habos maradék" metanolban kitűnően oldódik, az oldatból vizes perklorosav oldattal a termék

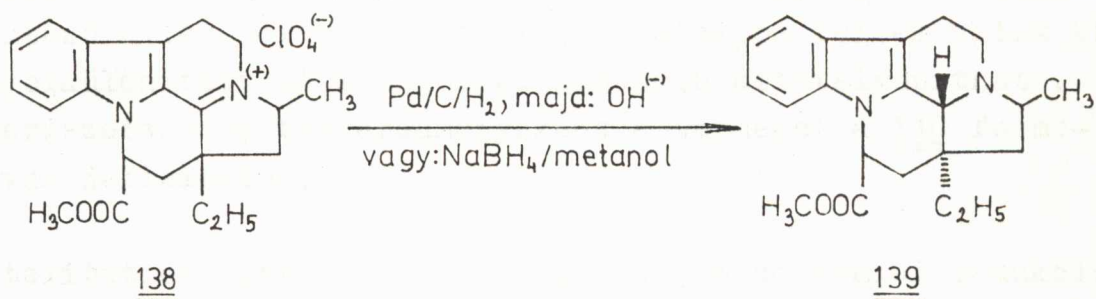
rosszul oldódó perklorát sója /138/ formájában különíthető el.



A só metanolból történő kristályosítással hozható analitikailag tiszta állapotba. A 138 szerkezetét egyértelműen igazoltuk. /Elemvizsgálata és infravörös szinképe alapján./

A pentaciklusos vázelemtartalmú származék /138/ katalitikus telítését metanolban, csontszén-palládium jelenlétében hajtottuk végre.

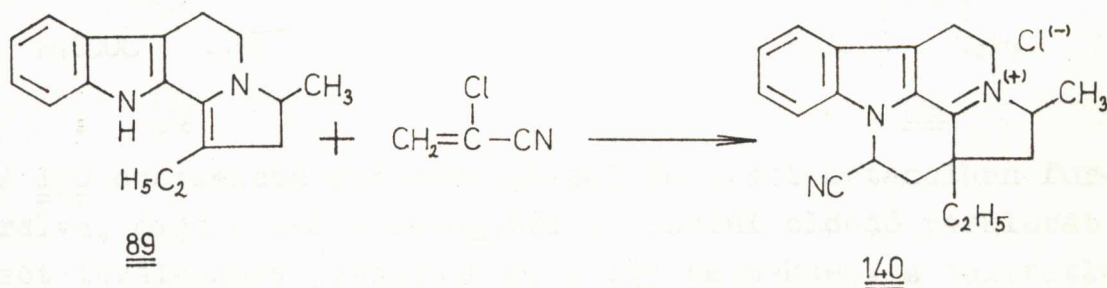
A reakciótermékként izolált bázis kromatográfián egyfoltos, szerkezetét - analógia alapján - a 139 formulával jellemeztük.



Megvalósítható a telítés nátrium-bór-hidriddel metanolban is. Ezen esetben is egységes, jól definiált - és a fentivel azonos - termékhez jutottunk el.

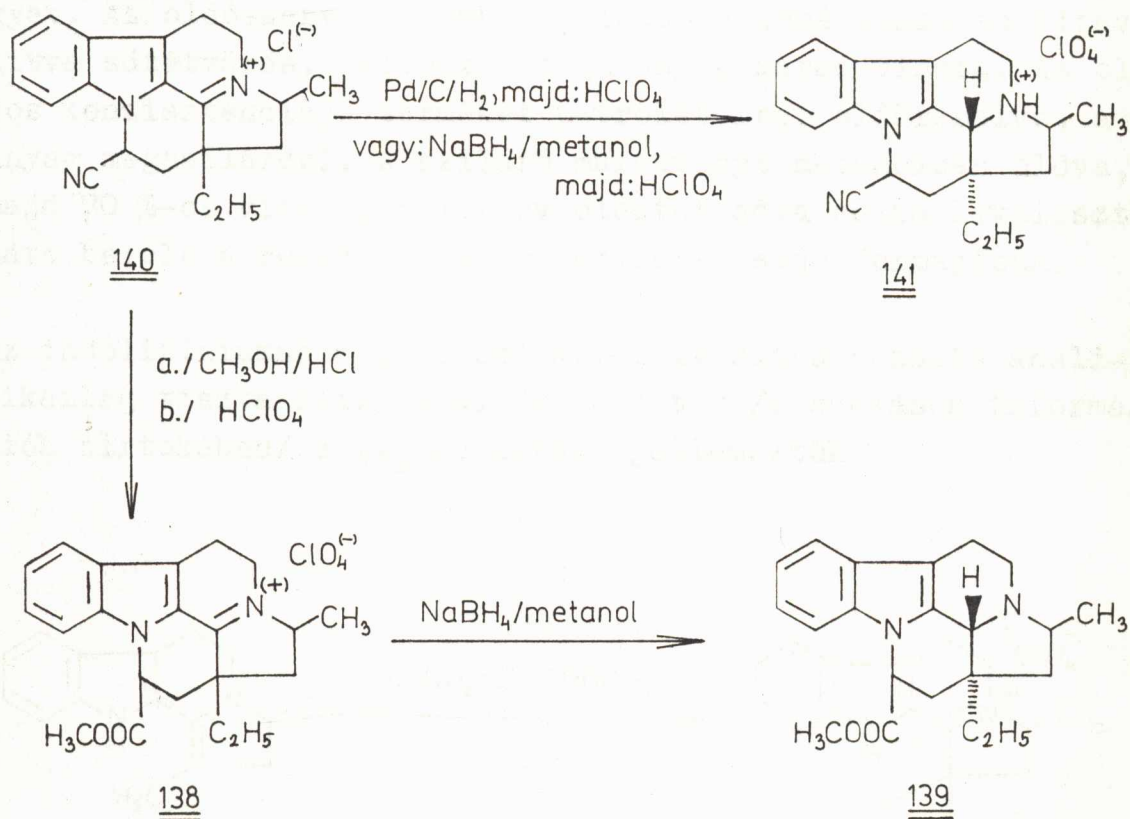
A 139 telített észter szerkezeti hozzárendelése - mivel korrelatív azonosítást elvégezni nem tudtunk - nem teljesen egzakt. Fel lehet azonban tételezni, hogy az irodalmi adatok /pl.: 16, 48 és 81/ és a saját, előzőekben bemutatott tapasztalataink fényében "transz származék" /a $\text{H} \leftrightarrow$ etil-csoport vonatkozásában/ keletkezik a telítés során.

Hasonló - pentaciklusos származékot eredményező - átalakulást figyeltünk meg a 89-nek 2-klór-akrilnitrillel kiváltott reakciója során is.



A reakciópartnereknek diklór-metános oldatban történő összemérése után a fentiekben részletesen kifejtett állapotváltozás volt tapasztalható. A reakcióelegyből szobahőfokon történő állás során sárgászöld, kristályos termék válik ki. Az elkülönített só metanolból kitűnően kristályosítható. Szerkezetazonosítás eredményeként a terméket a 140 formulával jellemeztük.

A telítetlen nitril mind katalitikus, mind kémiai redukcióval egyértelműen telíthető. A telítés eredményeként elkülönített termékből kromatográfiásan egyfoltos, vizes perklórsavoldattal képzett addíciós só izoláltunk. Szerkezetét a 141 képlettel formuláztuk.



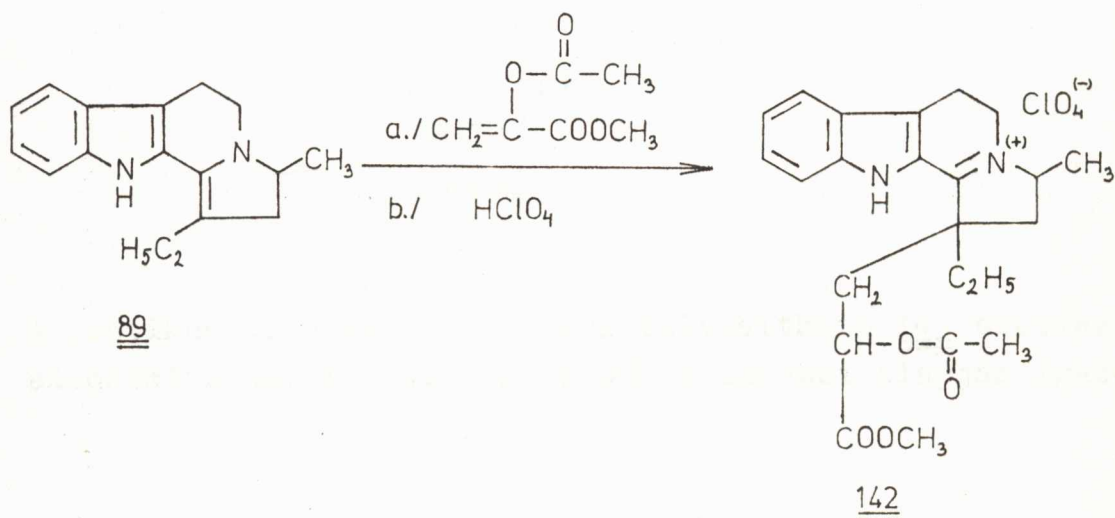
A 140 szerkezetű só sósavgázzal telített metanolban forralva, majd a reakcióelegyből a rosszul oldódó perklorát só leválasztva jutottunk el a 138 termékhez. A telítetlen származék az előzőekben ismertetett módon alakítható át 139 származékká.

Az ily módon nyert 139 D-nor-eburnán képviselő minden tulajdonságában azonosnak mutatkozott a 89 \rightarrow 138 \rightarrow 139 reakciósor megvalósítása kapcsán nyert végtermékkel.

A szerkezeti hasonlóságot kiaknázandó, olyan elektrofil addíciós reakcióra készíthető partner reakcióját is megvizsgáltuk a 89 enaminnal, amely eredményes megvalósítás kapcsán elvezethet a vinkamin strukturizomer származékához.

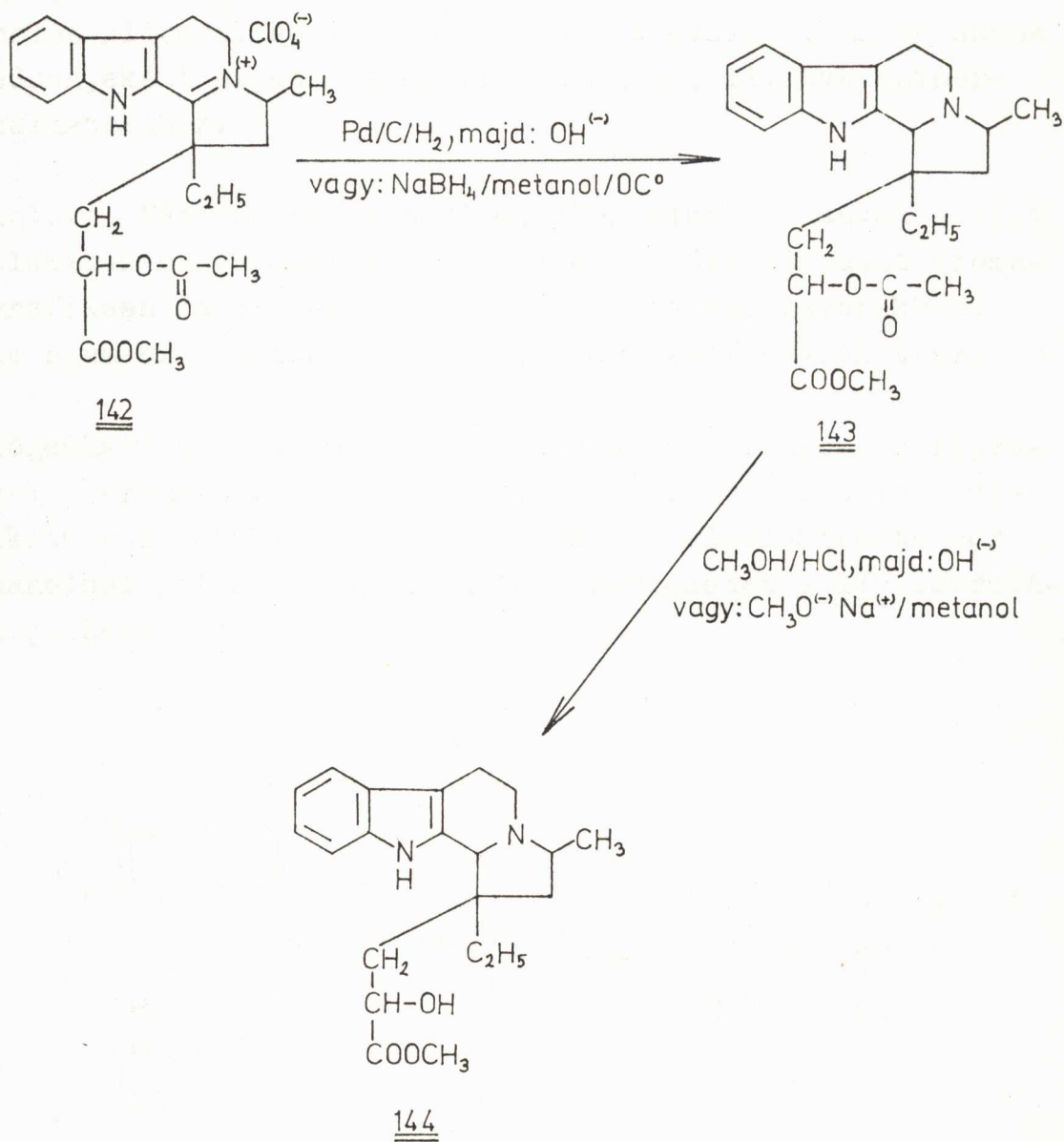
A 89 enamint diklór-metános oldatához frissen desztillált metil-2-/acetyl-oxi/-akrilátot /113/ adva a szokásos színváltozással indikálható reakciót figyelhettünk meg. 36 órai szobahőfokon történő állás után dolgoztuk föl a reakcióelegyet. Az oldószert vákuumban, alacsony hőmérsékleten eltávolítva sötétvörös, jellemző szagú anyag marad vissza. Az olajos konzisztenciájú terméket petroléterrel eldörzsölve, az anyag megszilárdul. A szilárd maradványt metanolban oldva, majd 70 %-os vizes perklórsav oldatot adva hozzá leválasztható belőle a reakciótermék, perklorát sója formájában.

Az indoliziniumsó metanolból kristályosítva hozható analitikailag tiszta állapotba. Szerkezetét /a szokásos információk birtokában/ a 142 képlettel jellemeztük.



Az 1,1-diszubsztituált indolizínium só mind katalitikusan, mind kémiai redukcióval telíthető.

A reakció során mindig egy, telített oktahidroindolo-indolinin származék különíthető el.



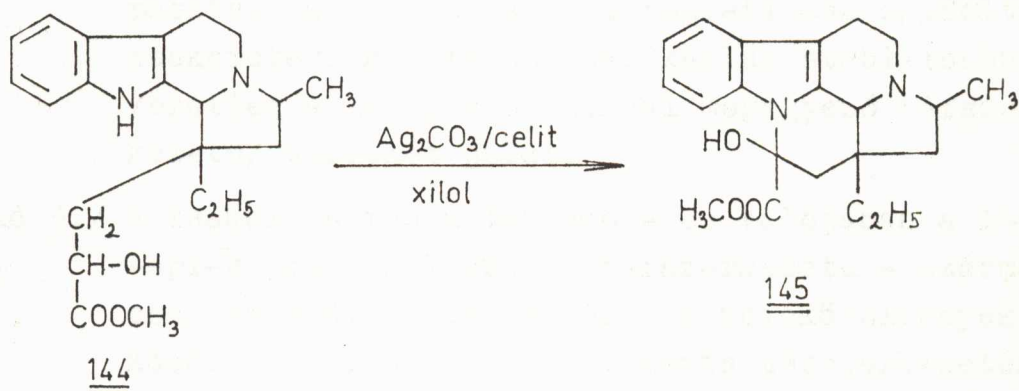
A protikus oldószerből jól kristályosítható 143 szerkezetét elemanalizise, infravörös és NMR szinképei alapján igazoltuk.

Az acetilszármazék mind savas, /sósavas metanollal/ mind bázikus közegben /metanolos nátrium-metiláttal/ dezacetilezhető. A rossz oldékonysággal rendelkező 144 hidroxí-észter könnyen nyerhető ki kristályos formában a folyamat végén.

Szerkezetigazolása után - az előzőekben ismerttetettek analógiájára - megkíséreltük a molekulában lévő szekunder alkoholos hidroxilcsoport oxidációját megvalósítani és annak eredményeként eljutni a D-nor-vinkamin-, illetve epimer-származékához.

Xilolban, Fétizon reagens /114, 115/ alkalmazásával a várt átalakítás megvalósítható. A reakció előrehaladását kromatográfiásan /diklór-metán + metanol oldószerkeverékben, alumínium-oxid lapon, előhívás: jódgőzzel/ követhettük.

Elfogadható nyeredékkal volt izolálható a reakció befejeztével a kromatográfiásan 14-epi-vinkaminhoz hasonlóan viselkedő származék. A reakciótermékként elkülöníthető por metanolból jól kristályosítható, szerkezetét a 145 formulával jellemeztük:



Nem sikerült a 145 származékot az előzőekben említett módon izomerizálni. Sem a fenti körülmények között, /celit hordozóra lecsapott ezüst karbonáttal katalizált reakcióban a xilol forráspontján/ sem pedig nátrium-metiláttal metanolos oldatban megkísérelt izomerizálás nem vezetett sikerre.

A kromatográfiásan értékelhető reakciókép egyértelmű, a kiindulási 144 teljesen elfogy a reakcióelegyből és egy jól definiált /kb: 0,1 R_F értékű/ termékke alakul át. A kromatográfiásan egyfoltosnak minősülő anyag a fentiekben taglalt körülmények között nem változik. A reakcióelegy kromatogramján még nyomokban sem lehet más anyag jelenlétét kimutatni.

A rendelkezésünkre álló információk birtokában a kísérleti eredményt a következőképpen értelmeztük:

- ad 1./ a reakció során keletkező izomer - anomális kromatográfiás viselkedést feltételezve - a vinkaminnal megegyező térszerkezetű.
- ad 2./ az új D-nor-eburnánváz stabilitásbeli különbségei mások, mint hattagú izomerjei esetén ezt tapasztaltuk, és így a kromatográfiásan egyfoltos reakciótermék a termodinamikailag stabilisabb /esetleg a 14-epivinkaminnal megegyező térszerkezetű/ terméket jelzi.
- ad 3./ a reakció során keletkező - és valójában a 14-epi-vinkaminnal azonos térszerkezetű - származék csak az eddigiektől eltérő reakciókörülmények között alakítható át a vinkamin térszerkezetének megfelelő egyeddé.

A disszertációmban beszámoltam néhány érdekes és értékes reakcióadta lehetőség felhasználásáról. A megkezdett úton tovább kívánunk haladni, a megszerzett tapasztalatok birtokában reális lehetőséget vélünk az eburnamonin-, illetve a vinkamin-alkaloidcsalád számos tagjának szintetikus megközelítésére.

III. Kísérleti rész*

A/1. Az 1-alkil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a]-
kinolizinium perklorát előállítása

1./ A metil-/2-etil-5-klór/-valerát előállításának vizsgálata.

Dietil-[etil-3-/klór-propil/]-malonát /53/

500 ml absz. etanolban keverés közben feloldunk 26,80 g /1,16 g.atom/ fém nátriumot. A teljes oldódás után hozzácsurgatunk 219,6 g /1,16 mól/ dietil-/etil/-malonátot, /48/ majd néhány percnyi keverés után 186,00 g /1,18 mól/ 1-bróm-3-klór-propánt 100 ml absz. etanolban oldva. A reakcióelegyet 30 percig szobahőfokon, majd 2 órán keresztül visszacssepegő hűtő alatt forralva kevertetjük. Egy éjszakai állás után a szuszpenzióról az alkohol felét vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 500 ml deszt. vízzel hígítjuk és benzollal /200, 150, 100 ml/ extraháljuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldatot a szárítószerrel leszűrjük, a szilárd részt benzollal mossuk. Az egyesített benzolos oldatot vákuumban desztilláljuk. Az alacsony forráspontú oldószer ledesztillálása után visszamaradó olajat vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 180,10 g /58,8 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 104-108 C°/2 Hgmm nyomáson; n_D^{23} : 1,4421.

Analízis: $C_{12}H_{21}ClO_4$ /264,74/

	C%	H%	Cl%
Számított:	54,43	7,99	13,39
Talált :	54,28	8,02	13,11

x/

A kísérleti részben megadott olvadás- és forráspont értékek nem korrigáltak.

I.R. szinkép: /film/: ν_{\max} : 1728 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{O}$ /

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 5,85 /q, 4H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$ /
 τ : 6,40 /t, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{Cl}/$
 τ : 8,75 /t, 6H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}/$
 τ : 9,18 /t, 3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}/$

Metil-/2-etil-5-klór/-valerát /55/

A./ 90,00 g /342 mmól/ dietil-[etil-3-/klór-propil]-malonátot /53/ elegyítünk 360 ml 48 %-os vizes hidrogén-bromiddal és erélyes keverés közben nitrogénáramban 30 órán keresztül visszacsepegtető hűtő alatt forraljuk. /A reakcióelegyből kivett minta 1N nátrium-hidroxid oldatban teljesen föloldódik./ A lehűlt oldatot benzollal /150, 120, 100 ml/ kirázzuk, a szerves fázist 120 ml telített nátrium-szulfát oldattal mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva: 62,20 g "nyers savat" /54/ kapunk.

a./ 15,80 g "nyers" 2-etil-5-klór-valeriánsavat /54/ feloldunk 80 ml absz. metanolban, hozzáadunk 1,20 ml. konc. kénsavat és az oldatot 46 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A lehűlt oldatot vákuumban /max: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os fürdőhőmérséklet/ harmadára beszűkítjük, hozzáadunk 200 ml deszt. vizet és benzollal /70, 50, 30 ml/ kirázzuk.

A benzolos oldatot 5 %-os nátrium-karbonát oldattal /80, 50 ml/ majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. A leszűrt szerves részt bepároljuk, a visszamaradó sűrű olajat vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 10,30 gr /66,8 % - 52-ra számolva -/ szintelen olaj.

Forráspont: 109-112 C°/12 Hgmm nyomáson, n_D^{26} : 1,4512

Analízis: $C_8H_{15}ClO_2$ /178,65/

	C%	H%	Cl%
Számított:	53,78	8,46	19,84
Talált :	53,43	8,19	19,57

I.R. szinkép: /film/ ν_{\max} : 1732 cm^{-1} / $>C=O$ /

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 6,36 /s, 3H, $-OCH_3$ /

τ : 6,58 /t, 2H, $-CH_2-Cl$ /

τ : 7,56 - 7,87 /m, 1H, $-CH<$ /

τ : 9,12 /t, 3H, $-CH_3$ /

b./ 15,30 gr "nyers" 2-etil-5-klór-valeriánsavat /54/ oldunk 60 ml diklór-etánban, hozzáadunk 10 ml absz. metanolt és 0,40 ml. konc. kénsavat. A reakcióelegyet 31 órán keresztül forrásban tartjuk. A lehűlés után elkülönülő diklór-etános fázist elválasztjuk, 5 %-os nátrium-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szarítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot frakcionáljuk.

Kitermelés: 10,70 gr. /71,5 % - 52-ra számolva -/ olaj.

Forráspont: 108-110 C°/13 Hgmm nyomáson n_D^{23} : 1,4540

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

c./ 15,20 gr "nyers savat" /54/ oldunk 60 ml diklór-etánban, hozzáadunk 10 ml absz. metanolt és 1,00 gr p-toluol-szulfonsav-monohidrátot. A keveréket 31 órán keresztül

viSSzafoLyó hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után elkülönülő diklór-etános részt elválasztjuk, 5 %-os nátrium-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó olajat vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 11,50 gr /77,8 % - 53-ra számolva -/ szintelen, jellemző szagú olaj.

Forráspont: 104-108 C°/11 Hgmm nyomáson, n_D^{24} : 1,4538.

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

d./ 15,90 gr "nyers" 2-etil-5-klór-valeriánsavat /54/ feloldunk 60 ml diklór-etánban, hozzáadunk 10 ml. absz. metanolt és kb: 1 gr Varion K.S. gyantát. A reakciókeveréket 31 órán keresztül forrásban tartjuk. A lehűlés után elkülönülő diklór-etános részt elválasztjuk, 5 %-os nátrium-karbonáttal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó részt vákuumban frakcionáljuk.

Kitermelés: 11,10 gr /71,8 % - 53-ra számolva -/ olaj.

Forráspont: 105-108 C°/11 Hgmm nyomáson. n_D^{24} : 1,4509.

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

B./ 25,00 gr /94,5 mmól/ dietil-[etil-3-/klór-propil/]-malonát-ot /53/ elegyítünk 100 ml konc. sósavval és erőlyes keverés közben nitrogén áramban 125 órán keresztül forrásban tartjuk. /A reakcióelegyből kivett minta 1N nátrium-hidroxid oldatban teljesen föloldódik./ A lehűlt oldatot benzollal /100, 70, 50 ml/ kirázzuk, a szerves részt 80 ml telített nátrium-szulfát oldattal mossuk és

magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: 15,15 gr "nyers" 2-etil-5-klór-valeriánsavat /54/ kapunk.

Az ily módon nyert olajat 60 ml diklór-etánban oldjuk, hozzáadunk 10 ml absz. metanolt és 1,00 gr p-toluol-szulfonsav-monohidrátot. A reakcióelegyet 44 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. A lehülés után elkülönülő diklór-etános fázist elválasztjuk, mossuk: 5 %-os nátrium-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel. Szárítjuk: magnézium-szulfáttal. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó részt vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 9,95 gr /59,2 % - 53-ra számolva -/ szintelen olaj.
Forráspont: 114-118 C°/15 Hgmm nyomáson, n_D^{25} : 1,4510.

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

C./ 14,80 gr /115 mmól/ 2-etil-5-pentanolidot /66a/ feloldunk 70 ml. absz. benzolban és lassú ütemben hozzácsepegtetünk 33,0 ml /458 mmól/ frissen desztillált tionil-kloridot. Az elegyet 5 órán keresztül visszacsepegtető hűtő alatt forraljuk, majd vákuumban /max: 50 C°-os fürdőhőmérséklet/ bepároljuk. A visszamaradó vörös olajat oldjuk 50 ml absz. metanolban és további 3 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk.

A borvörös színű oldatot vákuumban /vizfürdő hőfok: max: 50 C°/ bepároljuk, a maradékot oldjuk 50 ml benzolban és 5 %-os nátrium-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó részt vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 9,80 gr /47,9 %/ szintelen, jellemző szagú olaj.
Forráspont: 115-120 C°/16 Hgmm nyomáson n_D^{25} : 1,4540

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

2./ A 2-alkil-4-pentanolid képződési körülményeinek jellemzése

2-Etil-4-pentanolid /59/

a./ 173 ml konc. kénsavat hozzacsurgatunk hűtés közben 120 ml deszt. vízhez, majd a keverékhez hozzáadunk 68,00 gr /257 mmól/ dietil-[etil-3-/klór-propil/]-malonát-ot /53/ és a reakcióelegyet nitrogén áramban intenzív keverés közben 17 órán keresztül visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Lehűlés után hozzáadunk még 200 ml deszt. vizet és a sötétszínű oldatot benzollal /100, 80, 50 ml/ kirázzuk. Az egyesített szerves részt 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó részt vákuumban frakcionáljuk.

Kitermelés: 23,80 gr /72,8 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 101-102 C°/14 Hgmm nyomáson n_D^{25} : 1,4312

Analízis: $C_7H_{12}O_2$ /128,17/

	C%	H%
Számított:	65,59	9,44
Talált :	65,62	9,36

I.R. szinkép: /film/ ν_{\max} : 1765 cm^{-1} / $>C=O$ /

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 5,48 /s, 1H, $CH_3-\overset{|}{\underset{\text{O}}{\parallel}}CH-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ /

τ : 9,02 /t, $3H_3-CH_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ /

A termék minden tulajdonságában megegyezik az irodalomban /102/ leírt, szerkezetbizonyító szintézissel előállított anyaggal.

b./ 21 ml konc. kénsavat és 15 ml deszt. vizet hűtés közben összekeverünk, majd hozzáadunk 8,70 gr /68,1 mmól/ 2-etil-5-pentanolidot /66a/ és a reakcióelegyet 18 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Az elegyet 50 ml deszt. vízzel hígítjuk, majd benzollal /30, 20, 15 ml/ extraháljuk. A szerves részt 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. A benzol ledesztillálása után visszamaradó sötét olajat vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 6,60 gr /75,9 %/ színtelen olaj.

Forráspont: 80-82 °C/10 Hgmm nyomáson, n_D^{24} : 1,4309.

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

Dietil- [n-butyl-3-/klór-propil/] -malonát /61b/

21,25 gr /924 mg.atom/ fém nátriumot keverés és külső, vi-
zes hűtés közben oldunk 400 ml absz. etilalkoholban. A
szobahőmérsékletű alkoholát oldathoz hozzácsurgatunk 200,00
gr /924 mmól/ dietil-/n-butyl/-malonátot^x /60b/. Néhány perc-
nyi keverés után a reakcióelegyhez hozzácepegtetjük - 30
perc alatt - 146,80 gr /936 mmól/ 1-bróm-3-klór-propán
80 ml etilalkohollal készült oldatát. Szobahőmérsékleten
30 percig tovább kevertetjük, majd 4 órán át visszafolyó
hűtő alatt forrásban tartjuk az elegyet.

A reakció befejezése után az etilalkoholt vákuumban le-
desztilláljuk. A maradékot 300 ml deszt. vízzel hígítjuk,
majd benzollal /200, 150, 100 ml/ extraháljuk. Az egyesí-

x/

Ezuton is köszönetet mondunk a Kőbányai Gyógyszerárúgyár-
nak a minta rendelkezésünkre bocsátásáért.

tett szerves részt 200 ml deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldatot a szárítószerről leszűrve, a benzolt vizsugárvákuumban ledesztilláljuk. A sűrű, olajos maradékot nagyvákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 132,00 gr /49,0 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 137-138 °C/0,6 Hgmm nyomáson n_D^{26} : 1,4412

Irodalmi /121/ forráspont: 128 °C/1 Hgmm nyomáson.

Analízis: $C_{14}H_{25}ClO_4$ /292,79/

	C%	H%	Cl%
Számított:	57,42	8,60	12,10
Talált :	56,96	8,63	11,94

I.R. szinkép: /film/ ν_{\max} : 1727 cm^{-1} / >C=O/

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 5,88 /q, 4H, $-\overset{O}{\underset{O}{\text{C}}}-O-\text{CH}_2\text{/}$

τ : 6,48 /t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Cl/}$

τ : 8,79 /t, 6H, $-\overset{O}{\underset{O}{\text{C}}}-O-\text{CH}_2-\text{CH}_3\text{/}$

τ : 9,11 /t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3\text{/}$

2-n-Butil-4-pentanolid /62b/

a./ 173 ml konc. kénsavat hozzácsurgatunk hűtés közben 120 ml deszt. vízhez, majd a keverékhez hozzáadunk 75,00 gr /257 mmól/ dietil-[n-butil-3-/klór-propil/]-malonát-ot /61b/ és a reakcióelegyet nitrogén áramban, intenzív keverés közben 4 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk.

Az oldat lehülése után hozzáadunk 200 ml deszt. vizet és az oldatot benzollal /100, 80, 50 ml/ kirázzuk.

Az egyesített szerves részt 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk.

Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó részt vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 19,70 gr /49,2 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 115-116 °C/8 Hgmm nyomáson n_D^{25} : 1,4362.

Analízis: $C_9H_{16}O_2$ /156,22/

	C%	H%
Számított:	69,19	10,32
Talált :	68,98	10,18

I.R. szinké: /film/ ν_{\max} : 1762 cm^{-1} / $>C=O$ /

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 5,51 /s, 1H, $CH_3-\overset{1}{\underset{|}{CH}}-O-\overset{O}{\underset{|}{C}}-$ /

τ : 9,08 /t, 3H, $-\underset{2}{\underset{|}{CH_2}}-\underset{3}{\underset{|}{CH_2}}-$ /

b./ 50 ml konc. kénsavat és 40 ml deszt. vizet hűtés közben összekeverünk, majd hozzáadunk 15,00 gr /96,5 mmól/ 2-n-butil-5-pentanolidot /66b/ és a reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Az elegyet kb: 200 gr jégre öntjük, majd benzollal /200, 100, 50 ml/ extraháljuk. A szerves részt 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A benzol ledesztillálása után visszamaradó sötét olajat vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 7,80 gr /51,8 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 142-146 °C/21 Hgmm nyomáson n_D^{26} : 1,4382.

A termék minden tulajdonságában megegyezett az a./ pont alatt leírttal.

3./ A 2-alkil-5-pentanolid előállítása malonészter
származékból

2-Etil-5-pentanolid /66a/

112,00 gr /2,0 mól/kálium-hidroxidot oldunk 130 ml. deszt. vizben, hozzáadunk: 175 ml etanolt és 125,10 gr /474 mmól/ dietil-[etil-3-/klór-propil/]-malonátot /53/. A reakciókeveréket intenzív keverés közben, 4 órán keresztül visszacsépgő hűtő alatt forraljuk. A szuszpenzióról az alkoholt vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó részt 50 s %-os kénsav oldattal savanyítjuk /pH: 5./. Hozzáadunk még 25 ml konc. kénsavat, majd az elegyet visszafolyó hűtő alatt 3 órán keresztül 98-104 C°-os belső hőmérsékleten tartjuk. /Közben erős szén-dioxid gáz fejlődés tapasztalható./

A gázfejlődés megszűnése után a reakcióelegyet benzollal, /100, 80, 60 ml/ extraháljuk, a benzolos oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A benzol ledesztillálása után visszamaradó részt vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 26,65 gr /43,9 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 128-132 C°/16 Hgmm nyomáson n_D^{26} : 1,4507.

Analízis: $C_7H_{12}O_2$ /128,17/

C% H%

Számított: 65,59 9,44

Talált : 65,74 9,49

I.R. szinkép: /fíml/ ν_{\max} : 1740 cm^{-1} / $>C=O$ /

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 5,78 /t, 2H, $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-O-\underline{CH_2}-$ /

τ : 9,06 /t, 3H, $-\underline{CH_2}-\underline{CH_3}$ /

2-n-Butil-5-pentanolid /66b/

76,45 gr /1,36 mól/ kálium-hidroxidot oldunk 80 ml deszt. vízben, hozzáadunk 100 ml etanolt és 80,00 gr /273 mmól/ dietil-[n-butil-3-/klór-propil/]-malonátot /61b/. A reakcióelegyet 6 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. A kialakuló szuszpenzióról az alkoholt vizsugár-vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot 50 s %-os kénsavoldattal pH 5-ig savanyítjuk. Hozzáadunk még 13,7 ml konc. kénsavat és az elegyet a szén-dioxid gáz fejlődésének megszűnéséig /~3 óra/ 120-140 C°-os fürdőhőmérsékleten tartjuk.

A lehűlő reakcióelegyet 200 ml deszt. vízzel higitjuk és benzollal /200, 100, 80 ml/ extraháljuk. Az egyesített szerves részt 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd deszt. vízzel mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk.

Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó olajos részt vákuumban frakcionáljuk.

Nyerhető: 27,60 gr /64,9 %/ szintelen olaj.

Forráspont: 104-106 C°/0,7 Hgmm nyomáson n_D^{22} : 1,4511.

Irodalmi /121/ forráspont: 96-100 C°/1 Hgmm nyomáson.

Analízis: C₉H₁₆O₂ /156,22/

	C%	H%
Számított:	69,19	10,32
Talált :	68,86	10,08

I.R. szinkép: /film/ \checkmark_{\max} : 1730 cm⁻¹ / >C=O/

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 5,76 /t, 2H, - $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ -O-CH₂-/

τ : 9,06 /t, 3H, -CH₂-CH₃/

4./ Az 51 laktám előállításának különböző utjai

1-[3-Indolil/-etil]-3-etil-2-piperidon /51/

a./ 3,20 gr /20 mmól/ triptamint /27/ feloldunk 32 ml száraz xilolban; hozzáadunk 1,80 gr /10,1 mmól/ metil-/2-etil-5-klór/-valerátot /55/ és 5,50 gr /39,8 mmól/finoman elporított vizmentes kálium-karbonátot. A reakciókeveréket, 72 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. /Közben 16, 40 és 48 órai forralás után hozzáadunk rendre: 1,80 gr /10,1 mmól/ 55-t; összesen tehát 40,4 mmól metil-/2-etil-5-klór/-valerátot adagolunk a reakcióelegyhez./ A lehűlt oldatot szűrjük, a szilárd részt kevés száraz xilollal mossuk és az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oldjuk 50 ml benzolban, mossuk kétszer 30 ml 1:1 hígítású ecetsav oldattal, majd deszt. vízzel. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A benzolos oldatot csapadékkiválásig vákuumban beszűkítjük, kissé melegítve újra oldjuk és lehülés után kevés petrolétert adva hozzá kristályosodni hagyjuk. Hűtőszekrénybe téve kiválik: 4,25 gr /78,8 %/ fehér, selymesfényű, kristályos anyag.

op: 123-125 C°.

Irodalmi /16/ op: 124-126 C°.

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3202 cm⁻¹ /ind-NH/
1600 cm⁻¹ />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 1,19 /s, 1H, indol-NH/
 τ : 2,22-3,08 /m, 4H, aromás H/
 τ : 6,32 /t, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N</p>

τ : 6,70-7,13 /m, 4H, $\text{---CH}_2\text{---N---CH}_2\text{---}$ /
 τ : 9,06 /t, 3H, $\text{---CH}_2\text{---CH}_3$ /

b./ 4,80 gr /30 mmól/ triptamint /27/ oldunk rázogatas köz-
ben 7,80 gr /61 mmól/ 2-etil-5-pentanolidban /66a/, hozzá-
adunk még 0,60 gr /3 mmól/ triptamin hidroklorid sót /27·HCl/ és a reakciókeveréket nitrogénáramban lassan 230-240 C°-os
fürdőhőmérsékletre emeljük, majd 15 órán keresztül tartjuk
ezen körülmények között. /A reakció során keletkező vizet a
rendszerből kidesztilláljuk!/

A reakció befejeztével a reagálatlan 66a laktont az elegyből
vákuumban kidesztilláljuk. Visszanyerünk: 3,45 gr /26,8 mmól/
szintelen olajat. Forráspont: 100-102 C°/10 Hgmm nyomáson.
 n_D^{24} : 1,4519.

A desztillációs maradékként visszamaradó sötétvörös olajat
100 ml benzolban oldjuk és kétszer 50 ml 2N sósavoldattal,
majd kétszer 50 ml deszt. vízzel kirázzuk. /A savas kirázás
során kátrányos reszek is kicsapódnak!/ A benzolos oldatot
magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban beszűkitjük /kb:
15 ml oldattérfogatig/ és kevés petrolétert adva hozzá kris-
tályosodni hagyjuk. Hűtésre kiválik: 4,35 gr /49,1 %/ fehér,
selymesfényű, kristályos termék.
op: 123-126 C°.

A termék lapkromatográfiásan egységes. /Kieselgél G adszor-
bensen, benzol-metanol 3:1 arányú oldószerkeverékében fut-
tatva, előhívás: jódgőzzel./

A reakciótermék minden tulajdonságában megegyezik az a./
pont alatt leírttal.

c./ 1,00 gr /3,46 mmól/ 2-etil-5-hidroxipentanoil-triptamidot
/68a/ nitrogénatmoszférában megömlesztünk, majd 30 percig
140-150 C°-os, további 4 órán keresztül 230-240 C°-os fürdő-
hőmérsékleten tartunk. A lehűlt, üvegszerűen megdermedő ma-
radékot oldjuk 30 ml benzolban, majd kétszer 10 ml 2N sósav-
oldattal, azután kétszer 10 ml deszt. vízzel a szerves ol-
datot visszarázzuk. /A sósavas kezeles közben kátrányos ki-

válás észlelhető! / A benzolos részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban kb. 5 ml oldattérfogatig beszűkítjük. 5 ml petrolétert adva hozzá csapadékkiválás indul meg. Hűtőszekrénybe téve kiválik: 0,55 gr /58,9 %/ kristályos termék.

op: 123-125 C°.

A reakciótermék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

5./ A 68 típusú savamid megközelítésének egyszerű módja.

1-/3-Indolil/-2- [2-etil-5-hidroxi-pentanoil/-amino]-etán
vagy: 2-etil-5-hidroxi-pentanoil-triptamid /68a/

16,00 gr /100 mmól/ triptamint /27/ oldunk 100 ml száraz xilolban, hozzáadunk: 12,80 gr /100 mmól/ 2-etil-5-pentanolidot /66a/ és a reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A lehülő oldatból fehér, kristályos anyag kezd kiválni, amit hűtőszekrénybe téve tovább gyarapíthatunk. A terméket leszivattyva: 27,80 gr kristályos anyag különíthető el. op: 70-72 C°. Háromszoros mennyiségű diklór-etánból kristályosítva nyernető: 26,20 gr /90,8 %/ fehér, kristályos por. op: 72-74 C°.

Analizis: $C_{17}H_{24}N_2O_2$ /288,38/

	C%	H%	N%
Számított:	70,80	8,39	9,71
Talált :	70,52	8,43	9,55

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3260 cm^{-1} /indol-NH/
1620 cm^{-1} / >C=O/

1-/3-Indolil/-2- [2-n-butil-5-hidroxi-pentanoil/-amino]-etán
vagy: 2-n-butil-5-hidroxi-pentanoil-triptamid /68b/

20,40 gr /127 mmól/ triptamint /27/ oldunk 140 ml klórbenzolban, hozzáadunk: 23,85 gr /152 mmól/ 2-n-butil-5-pentanolidot /66b/ és a reakcióelegyet 8 órán keresztül visszacsepegő hűtő alatt forrásban tartjuk. A reakció befejeztével az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékot petroléterrel eldörzsöljük. Az oldatot a szilárd részből dekantáljuk, a maradékot 300 ml diklór-etánban oldjuk és 100 ml 1:4 hígítású sósavoldattal kirázzuk. A szerves részt deszt. vízzel savmen-

tesre mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az enyhén vörös színű oldatot a szárítószerről leszűrve vákuumban bepároljuk, az olajos maradékot kétszeres mennyiségű diklór-etánból kristályosítjuk.

Nyerhető: 42,65 gr /66,1 %/ fehér, kristályos anyag.

op: 78-80 C°

Analizis: $C_{19}H_{28}N_2O_2$ /316,43/

	C%	H%	N%
Számított:	72,11	8,92	8,85
Talált :	71,80	9,18	8,92

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3250 cm^{-1} /indol-NH/
1622 cm^{-1} / $>C=O$ /

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 1,05 /s, 1H, indol-NH/

τ : 2,25-3,02 /m, 4H, aromás H/

τ : 6,40 /t, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{OH}$ /

τ : 6,88-7,10 /m, 3H, $-\text{CH}_2-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{N}}-\text{C}-$ /
 $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{CH}}-\text{C}-\text{N}<$

6./ A 84-tetraciklusos keton felépítése 3,4-dihidro- β -
-karbolin származékon keresztül

Triptamin-butirát /81/

16,00 gr /100 mmól/ triptamint /27/ oldunk 320 ml etilacetátban, majd hozzácsepegtetünk 9,50 ml /103 mmól/ n-vajsavat. Azonnal kristálykiválás indul meg; amit hűtőszekrénybe téve tovább gyarapíthatunk.

A kristályos terméket elkülönítve nyerhető: 24,5 gr /98,8 %/ só.

op: 151-153 C°.

Etilacetátból újra kristályosítva az o.p.: 152-153 C°-ra emelkedik.

Analízis: C₁₄H₂₀N₂O₂ /248,32/

	C%	H%	N%
Számított:	67,71	8,12	11,28
Talált :	67,64	8,16	11,12

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3240 cm⁻¹ /-ind.-NH/
1520-1565 cm⁻¹ széles sáv
/ >C=O és -NH₃⁺ /

1-n-Propil-3,4-dihidro- β -karbolin /83/

11,55 gr /46,5 mmól/ triptamin-butirátot /81/ megömlesztünk. Az ömledéket lassan 190-200 C°-ra melegítjük és 45 percig ezen a hőfokon tartjuk. /A reakció során keletkező vizet elvezetjük!/ A lehülő ömledéket 120 ml absz. benzollal elkeverjük, hozzáadunk 22 ml /242 mmól/ frissen desztillált foszforil-kloridot és a reakciókeveréket 4 órán keresztül visszafolyó

hűtő alatt forraljuk. A sötétszínű oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó sötét, olajos részt 20 %-os ecetsavoldattal /100, 80, 50 ml/ elkeverjük. A szilárd részt leszűrjük, a vizes oldatot hűtés közben konc. ammónium-hidroxid oldattal pH 7-ig lúgosítjuk. Diklór-metánnal /80 ml/ kirázzuk, a szerves részt előntjük. A vizes oldatot konc. ammónium-hidroxid oldattal pH 11-ig tovább lúgosítjuk és diklór-metánnal /80, 50, 30 ml/ kirázzuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk, a szárítószer leszürése után az oldatot iners atmoszférában bepároljuk.

Visszamarad: 3,80 gr /38,7 %/ sárga, kristályos anyag /83/.
op: 162-165 C°.

1,00 gr 83 bázist oldunk 3 ml metanolban, hozzáadunk 70 %-os vizes perklórsav oldatot /pH 5-ig/. Kapargatásra kristálykiválás indul meg. Leszivatva nyerhető: 1,05 gr kristályos por.

/83.HClO₄/

op: 183-185 C°.

Vizből kristályosítva az o.p. 184-186 C°-ra emelkedik.

Analízis: C₁₄H₁₇N₂ClO₄ /312,75/

	C%	H%	N%
Számított:	53,76	5,49	8,97
Talált :	54,03	5,54	8,94.

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1640 cm⁻¹ / $\overset{(+)}{\text{C}}=\text{NH}/$

Metil-3-/1-propilidén-1,2,3,4-tetrahidro-2-β-karbolinil/-
-propionát /85/

5,75 gr /27,2 mmól/ 1-n-propil-3,4-dihidro-β-karbolint /83/
oldunk 20 ml absz. metanol és 20 ml absz. benzol elegyében,
hozzáadunk: 2,70 ml /29,8 mmól/ metil-akrilátot és vissza-
folyó hűtő alatt nitrogén áramban 37 órán keresztül forrás-
ban tartjuk. /11, majd 21 órai forralás után hozzáadunk még
rendre: 0,50 ml metil-akrilátot /5,52 mmól/ - összesen te-
hát 40,84 mmól "észter" van a rendszerben -/

A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat
oldjuk 8 ml metanolban és 70 %-os perklórsav oldattal pH 6-ig
savanyítjuk.

Hűtőszekrényben kiválik: 2,20 gr /20,3 %/ sárga, kristályos
só /85·HClO₄/ op: 134-136 C°.

0,35 gr perklorát sót 2 ml absz. metanol és 6 ml absz. éter
keverékéből kristályosítva nyerhető 0,30 gr analitikailag
tisztá termék.

op: 135-137 C°.

Analízis: C₁₈H₂₃N₂ClO₆ /398,83/

	C%	H%	N%
Számított:	54,20	5,81	7,02
Talált :	54,18	6,01	6,95

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1728 cm⁻¹ / >C=O/
1624 cm⁻¹ / >C=N⁽⁺⁾< /

1-Etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a]-kinolizin-2-on /84/
és metil-3-/1-propilidén-1,2,3,4-tetrahidro-2-β-karbolinil/-
-propionát /85/

6,70 gr /31,7 mmól/ 1-n-propil-3,4-dihidro-β-karbolint /83/
oldunk 40 ml absz. metanol és 40 ml. absz. benzol keverékében,
hozzáadunk 3,70 ml /41 mmól/ metil-akrilátot és visszafolyó
hűtő alatt, nitrogén áramban 96 órán keresztül forrásban tart-
juk. /A lombikot és a hűtőt alumínium fóliával vonjuk be!/
40 órai forralás után hozzáadunk még: 3,70 ml /41 mmól/ metil-
akrilátot és tovább forraljuk. A reakció befejeztével az ol-
datot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat oldjuk 6 ml
metanolban és hűtőszekrényben állni hagyjuk.

Kiválik: 1,05 gr /12,6 %/ fehér, kristályos por /84/.

op: 240-243 C°.

Metanolból kristályosítva az olvadáspont 242-243 C°-ra emelkedik.

Analízis: C₁₇H₁₈N₂O /266,33/

	C%	H%	N%
Számított:	76,66	6,81	10,52
Talált :	76,80	7,10	10,51

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark max: 3310 cm⁻¹ /ind-NH/

1620-1668 cm⁻¹ /széles sáv,
>C=O és >C=C< /

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 1,62 /s, 1H, -ind nH/

τ : 2,42 - 3,05 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,95 /t, 2H, - $\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$ /

τ : 8,75 /t, 3H, -CH₂- $\underline{\text{CH}_3}$ /

Az első kristályosítás metanolos anyalúgijához /~ 6-7 ml/ hozzáadunk 70 %-os vizes perklórsav oldatot /pH 6-ig/ és hűtőszekrényben állni hagyjuk. Kiválik: 1,25 gr /9,9 %/ sárga, kristályos só / $\underline{\underline{85 \cdot \text{HClO}_4}}$ / op: 135-137 C°. A termék minden tulajdonságában megegyezik az előzőekben taglaltakkal.

1-Etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]-kinolizin-
-2-on / $\underline{\underline{84}}$ /

1,40 gr /12,5 mmól/ kálium-tercier-butoxidot bemérünk 60 ml absz. benzolba, majd a keverékről ~ 20 ml oldat-térfogatig benzolt desztillálunk le. Hozzáadunk ezután 1,80 gr /6,02 mmól/ metil-3-/1-propilidén-1,2,3,4-tetrahidro-2- β -karbolinil/-propionátot / $\underline{\underline{85}}$ / 20 ml absz. benzolban oldva. A reakcióelegyet nitrogénáramban, visszacssepegő hűtő alatt 10 órán keresztül forrásban tartjuk. A lehűlt reakcióelegyhez hozzáadunk 0,75 ml /12,9 mmól/ jégecetet /pH 6,5/ és 100 ml deszt. vizet. A keveréket konc. ammónium-hidroxid oldattal erősen meglúgosítjuk /pH 11-ig/, majd elválasztjuk. A benzolos részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk. Visszamarad: 1,25 gr olaj. Metanolból kristályosítva nyerhető: 0,95 gr /59,2 %/ kristályos por. op: 240-243 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az előzőekben leírtakkal.

7./ Az 52 kinolizinium perklorát előállításának útjai.

1-Etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a] kinolizinium
perklorát /52/

a./ 13,50 gr /50 mmól/ 1-[3-indolil/-etil]-3-etil-2-piperidont /51/ oldunk 135 ml /1,47 mól/ foszforil-kloridban, majd a reakcióelegyet 5 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A reakció befejeztével az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat oldjuk 50 ml diklór-etánban. Hozzáadunk állandó keverés és hűtés közben 50 ml deszt. vizet és 40 %-os nátrium-hidroxid oldatot addig, míg az elegy pH-ja 11-re emelkedik.

A szerves részt elválasztjuk, a vizes fázist még 20 ml diklór-etánnal kirázzuk. Az egyesített diklór-etános részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó vörös olajat oldjuk 20 ml metanolban és 70 %-os vizes perklorosav oldattal pH 5-ig savanyítjuk. Azonnal kristálykiválás indul meg, amit jégszekrénybe téve tovább gyarapíthatunk.

Nyerhető: 16,25 gr /92,4 %/ sárga, kristályos só.

op: 176-178 °C.

Metanolból kristályosítva az olvadás-pont: 177-178 °C-ra emelkedik.

Irodalmi /16/ op: 175-177,5 °C.

Analízis: $C_{17}H_{21}N_2O_4Cl$ /352,81/

	C%	H%	N%
Számított:	57,87	6,00	7,94
Talált :	57,58	6,20	8,00

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark λ_{\max} : 3280 cm^{-1} /-ind NH/
1622 cm^{-1} / $\text{>C=N}^{(+)}\text{<}$ /

U.I. szinkép: /metanolban/ λ_{\max} : 363 nm, $\log \epsilon = 4,2095$.

b./ 14,40 gr /50 mmól/ 2-etil-5-hidroxi-pentanoil-triptamidot /68a/ oldunk 135 ml /1,47 mól/ foszforil-kloridban, majd a reakcióelegyet 8 órán keresztül visszacsepegő hűtő alatt forrásban tartjuk. A lehűlt oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó sötét, olajos részt oldjuk 50 ml diklór-etánban. Állandó keverés és hűtés közben hozzáadunk 60 ml deszt. vizet és 40 %-os nátrium-hidroxid oldatot addig, amíg a keverék pH-ja 11-re emelkedik. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes részt még 20 ml diklór-etánnal kirázzuk. Az egyesített diklór-etános oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk.

A vörös olajként visszamaradó részt oldjuk 15 ml metanolban és 70 %-os vizes perklórsav-oldattal pH 5-ig savanyítjuk. Kapargatásra kristálykiválás indul meg, amit hűtőszekrénybe téve gyarapíthatunk.

Nyerhető: 14,20 gr /80,8 %/ sárga, kristályos só.
op: 175-177 $^{\circ}\text{C}$.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

c./ 0,35 gr /1,32 mmól/ 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]-kinolizin-2-ont /84/ szuszpendálunk 20 ml etilén-glikolban, majd hozzáadunk 2,0 gr /35,7 mmól/ fi-

noman elporított kálium-hidroxidot és 1,50 ml /98-99 %-os/ hidrazin-hidrátot. A keveréket nitrogénatmoszférában, 9 órán keresztül, visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. /fürdőhőfok: $205-210\text{ }^{\circ}\text{C}$ / A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, hozzáadunk 10 ml deszt. vizet és diklór-metánnal /10, 5,5 ml/ kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószerrel leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk. Visszamarad: 0,25 gr vörös olaj.

Oldjuk kevés metanolban és 70 %-os vizes perklórsav oldattal enyhén /pH 5/ savanyítjuk. Kapargatásra sárga, kristályos termék válik ki. Leszivatva nyerhető: 0,15 gr /32,6 %/ perklorát só.

op: $175-177\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A termék minden tulajdonságában azonosnak mutatkozik az a./ pont alatt leírttal.

8./ A 77 indolo-kinolizinium só szintézise

1-n-Butil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]-
-kinolizinium perklorát /77/

42,65 gr /135 mmól/ 2-n-butil-5-hidroxi-pentanoil-trip-
tamidot /68b/ oldunk 250 ml /2,72 mól/ frissen desztillált
foszforil-kloridban és visszacsepegő hűtő alatt 8 órán
keresztül forrásban tartjuk. A reakció befejeztével az ol-
datot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó sötétbarna ola-
jat 300 ml diklór-metánban oldjuk. A reakcióelegyet higit-
juk 300 ml deszt. vízzel és jeges-vizes hűtés közben 40
%-os nátrium-hidroxid oldattal pH 11-ig lúgosítjuk. A szer-
ves részt elválasztjuk, a vizes fázist még kétszer 100 ml
diklór-metánnal visszarázzuk. Az egyesített diklór-metános
oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószer le-
desztillálása után visszamaradó vörös olajat kevés metanol-
ban oldjuk, 70 %-os vizes perklorársav oldatot adva hozzá
/pH 6-ig/ azonnal sárga, kristályos só kezd kiválni. Hűtő-
szekrénybe téve a kristálykiválás tovább gyarapítható.

Nyerhető: 29,90 gr /61,7 %/ sárga, kristályos por.

op: 198-200 C°.

Metanolból kristályosítva az olvadáspont 201-202 C°-ra
emelkedett.

Analizis: C₁₉H₂₅N₂ClO₄ /380,86/

	C%	H%	N%
Számított:	59,91	6,61	7,35
Talált :	60,06	6,67	7,03

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3240 cm^{-1} /ind-NH/
1629 cm^{-1} / $\text{>C=N}^{(+)}\text{<}$ /

U.I. szinkép: /metanolban/ λ_{\max} : 359 nm; $\log \epsilon = 4,3598$

A/2. Az 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo[3,2-g]-indolizinium perklorát kiépítése triptaminból és 2-etil-4-pentanolidból.

1-/3-Indolil/-2-[2-etil-4-hidroxi-pentanoil/-amino]-etán
vagy: 2-etil-4-hidroxi-pentanoil-triptamid /88/

1,60 gr /10 mmól/ triptamint /27/ oldunk 16 ml n-butanolban, hozzáadunk: 1,30 gr /10,1 mmól/ 2-etil-4-pentanolidot /59/, továbbá: 1,50 gr /10,8 mmól/ vizmentes kálium-karbonátot és nitrogén áramban, visszafolyó hűtő alatt 24 órán keresztül forrásban tartjuk. /10 órai forralás után beadagolunk még a reakcióelegybe: 1,30 gr /10,1 mmól/ 59-et és 1,50 gr /10,8 mmól/ vizmentes kálium-karbonátot./

A reakció befejeztével az oldatból a szilárd részt kiszűrjük és mossuk kevés n-butanollal. A butanolos oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oldjuk 60 ml kloroformban, a szerves részt mossuk kétszer 20 ml 2N sósav oldattal, majd deszt. vízzel és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, olajszerű maradékot kétszeres térfogatú diklór-etánból kristályosítjuk.

Nyerhető: 0,33 gr /11,4 %/ fehér, kristályos anyag.

op: 99-101 C°.

Az anyagot diklór-etánból ujrakristályosítva az olvadáspont 101-103 C°-ra emelkedik.

Analízis: C₁₇H₂₄N₂O₂ /288,38/

	C%	H%	N%
Számított:	70,80	8,39	9,71
Talált :	70,70	8,46	9,61

I.R. szinkép: /KBr/

ν_{\max} : 3240 cm^{-1} /ind-NH/

1622 cm^{-1} />C=O/

1610 cm^{-1}

1-[3-Indolil/-etil]-3-etil-5-metil-2-pirrolidon /87/

a./ 3,20 gr /20 mmól/ triptamint /27/ szuszpendálunk 5,20 gr /40,6 mmól/ 2-etil-4-pentanolidban, /59/ hozzáadunk: 0,20 gr /1,02 mmól/ triptamin klórhidrátot /27·HCl/ és a keveréket nitrogén atmoszférában 10 órán keresztül 230-240 C°-os fürdőhőmérsékleten tartjuk. A reakció befejeztével az olajos konzisztenciájú maradékhoz petrolétert adunk és jól elkeverjük. /A petroléteres részt elöntjük./

A viszkózus olajat oldjuk 30 ml benzolban, az oldatot kirázzuk kétszer 20 ml 2N sósav oldattal, majd deszt. vízzel. Az organikus részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. A benzolt vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó olajos részt oldjuk kevés benzolban. Petrolétert adva hozzá kristálykiválás indul meg, ami hűtőszekrénybe téve tovább gyarapítható.

Nyerhető: 4,20 gr /77,8 %/ kristályos termék.

op: 98-100 C°.

Benzol-petroléter keverék oldószerből ujjrakristályosítva az olvadáspont: 99-101 C°-ra emelkedik.

Analízis: C₁₇H₂₂N₂O /270,37/

	C%	H%	N%
Számított:	75,52	8,20	10,36
Talált :	75,28	8,38	10,76

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{max} : 3220 cm^{-1} /ind-NH/
1670 cm^{-1} />C=O/

b./ 0,60 gr /2,07 mmól/ 2-etil-4-hidroxi-pentanoil-triptamidot /88/ nitrogén atmoszférában megömlesztünk, majd 4 órán keresztül 200-210 $^{\circ}\text{C}$ -os fürdőhőmérsékleten tartjuk. A lehült sötét maradékot oldjuk 30 ml benzolban, majd kétszer 10 ml 2N sósavas oldattal, azután ugyanannyi deszt. vízzel a szerves oldatot visszarázzuk.

A benzolos részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepároljuk. A visszamaradó vörös olajat kevés benzolban oldjuk és petrolétert adva hozzá kristályosodni hagyjuk.

Nyerhető: 0,32 gr /57,1 %/ fehér, kristályos por.

op: 97-100 $^{\circ}\text{C}$.

Benzol-petroléter keverékoldószerből ujrakristályosítva az olvadáspont: 99-101 $^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik.

A reakciótermék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

1-Etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo[3,2-g]-indolizinium perklorát /90/

13,75 gr /51 mmól/ 1-[3-indolil/-etil]-3-etil-5-metil-2-pirrolidont /87/ oldunk 140 ml /1,53 mól/ frissen desztillált foszforil-kloridban és 4 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A reakció befejeztével az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó részt oldjuk 120 ml diklór-etánban. Hozzáadunk 150 ml deszt. vizet és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxil-oldattal az elegyet meglúgosítjuk /pH 10-11-ig/.

A szerves-vizes részt jól összerázzuk, majd elválasztjuk. A vizes oldatot még 30 ml diklór-etánnal visszarázzuk. Az egyesített diklór-etános oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: 13,55 gr vörös olaj marad vissza, amit 26 ml metanolban oldunk és 70 %-os vizes perklórsav oldattal savanyítunk /pH 5-ig/. Kapargatásra sárga, lemezes kristályok kezdenek kiválni. Az oldatot hűtőszekrénybe téve, a kristálykiválás gyarapítható. Leszivatva: 12,55 gr /70,2 %/ termék különíthető el. op: 148-150 C°.

Metanolból kristályosítva az olvadáspont: 149-150 C°-ra emelkedik.

Analízis: $C_{17}H_{21}N_2O_4Cl$ /352,81/

	C%	H%	N%
Számított:	57,87	6,00	7,94
Talált :	58,14	5,83	7,61

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3250 cm^{-1} /ind-NH/
1604 cm^{-1} / $>C=N^{(+)}<$ /
1620 cm^{-1}

B/1. Az 1-alkil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a]-
kinolizin alkilezési reakcióinak vizsgálata aktivált
kötésrendszerű elektrofil partnerekkel

1./ A 15 gyűrűs enamin metil-akriláttal és akrilnitrillel
megvalósított reakcióinak leírása, a reakciótermékek
szerkezeti hozzárendelése

Metil-[3-/1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidroindolo [2,3-a]-1-
-kinolizinil/]-propionát /betain szerkezet/ /94/

5,00 gr /14,2 mmól/ 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-
[2,3-a] kinolizinium perklorátot /52/ szuszpendálunk 50 ml
diklór-metánban, majd állandó keverés közben nitrogén atmosz-
férában hozzácurgatunk 10 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot
és 40 ml deszt. vizet. A keverést 10-15 perc múlva megszü-
netjük, az elkülönülő szerves részt elválasztjuk és mag-
nézium-szulfáttal szárítjuk.

A szárítószerről leszűrt diklór-metános oldathoz hozzá-
adunk 5,0 ml /55,3 mmól/ frissen desztillált metil-akrilá-
tot. A gyorsan pirosodó oldatot argongázzal telítjük és
szobahőfokon állni hagyjuk.

Kétnapi állás után /a reakcióelegyben a kiindulási anyag
már kromatográfiásan sem mutatható ki!/ az oldatot vákuum-
ban bepároljuk /max: 50 C°-os fürdőhőmérséklet/.

Visszamarad: 4,85 gr vörös olaj. /91/

I.R. szinkép /benzolban/: ν_{\max} : 1738 cm⁻¹ />C=O/
1620-1622 cm⁻¹ /széles sáv,
>C=C< és >C=N-/

U.I. szinkép: /benzolban/ λ_{\max} : 339 nm $\log \varepsilon = 3,6558$
349 nm $\log \varepsilon = 3,6561$
414 nm $\log \varepsilon = 3,8102$

A vörös olajat 10 ml metanollal eldörzsöljük, azonnal narancssárga kristályokká esik szét. Leszivatjuk, nyerhető: 3,75 gr /74,2 %/ kristályos termék /94/.

op: 110-114 °C.

Metanolból kristályosítva az olvadáspont 114-115 °C-ra emelkedik.

Analízis: $C_{21}H_{26}N_2O_2 \cdot H_2O$ /356,45/

	C%	H%	N%
Számított:	70,76	7,92	7,86
Talált :	70,58	7,88	7,59

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1728 cm^{-1} / $>C=O$ /
1603 cm^{-1} / $>C=N^{(+)}<$ /

U.I. szinkép: /metanolban/ λ_{\max} : 242 nm $\log \varepsilon = 4,0086$
253 nm $\log \varepsilon = 3,9813$
361 nm $\log \varepsilon = 4,3443$

1,00 gr 94-t oldunk forrón 15 ml metanolban, majd a forrásban lévő oldathoz hozzácepegtetünk a bázissal ekvivalens mennyiségű 70 %-os vizes perklórsav oldatot. /az oldat pH-ja: 6./ Lehűléskor sárga, kristályos anyag válik ki. Leszivatva nyerhető: 1,0 gr termék /95/ op: 185-188 °C.
Metanolból kristályosítva az olvadáspont 188-189 °C-ra emelkedik.

Analízis: $C_{21}H_{27}N_2ClO_6$ /438,90/

	C%	H%	N%
Számított:	57,46	6,20	6,38
Talált :	57,48	6,08	6,37

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3260 cm^{-1} /ind-NH/
1728 cm^{-1} / >C=O/
1608 cm^{-1} / >C=N⁽⁺⁾< /

U.I. szinkép: /metanolban/ λ_{\max} : 248 nm $\log \epsilon = 4,0293$
254 nm $\log \epsilon = 4,0128$
361 nm $\log \epsilon = 4,4014$.

Metil-[3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b α H-
-indolo [2,3-a]-1-kinolizininil/]-propionát /30b/ és
metil-[3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-
-indolo [2,3-a]-1-kinolizininil/]-propionát /31b/

a./ 2,00 gr /5,62 mmól/ metil-[3-/1-etil-1,2,3,4,6,7-
-hexahidroindolo [2,3-a]-1-kinolizininil/]-propionátot /94/
oldunk 80 ml metanolban, majd a vörös színű oldatot csur-
gatjuk hozzá ~ 1 gr 5 %-os csontszenes palládium, metanol-
ban előhidrogénezett szuszpenziójához.

Az elméleti /135 ml/ mennyiségű hidrogént az anyag ~30
perc alatt veszi föl.

A hidrogénezés befejeztével a katalizátort leszűrjük,
mossuk metanollal és vákuumban bepároljuk. Nyerhető: 2,00 gr
olaj. 2 ml metanollal eldörzsölve kristályokká esik szét.
Leszivatjuk, súlya: 1,80 gr /94,1 %/ op: 123-128 $^{\circ}\text{C}$.

Tizszeres mennyiségű metanolból kristályosítva nyerhető:
0,95 gr /49,7 %/ 31b izomer. op: 150-152 °C.

Irodalmi op: 149 °C /77/
149-150 °C /72/

Analízis: $C_{21}H_{28}N_2O_2$ /340,45/

	C%	H%	N%
Számított:	74,08	8,29	8,23
Talált :	74,18	8,37	8,16

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3303 cm^{-1} /ind-NH/
1708 cm^{-1} />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,25 /s, 1H, ind-NH/
 τ : 2,40-3,13 /m, 4H, aromás H/
 τ : 6,48 /s, 3H, CH₃O-/
 τ : 6,65 /s, 1H, anellációs-H/
 τ : 8,85 /t, 3H, -CH₂-CH₃/

Az anyalúgot harmadára betöményítve további kristálykiválás indul meg. Az elkülönített kristályokat metanolból újra-kristályosítva nyerhető: 0,20 gr /10,4 %/ fehér, tömör, kristályos termék /30b/ op: 139-141 °C. Irodalmi op: 140 °C /77./
144-145 °C /72/

Megjegyzés: A termékből az irodalomban /77/ ismertetett módon sikerült a racém vinkaminhoz eljutnunk.

Analizis: $C_{21}H_{28}N_2O_2$ /340,45/

	C%	H%	N%
Számított:	74,08	8,29	8,23
Talált :	74,17	8,50	8,26

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3400 cm^{-1} /ind-NH/
 1730 cm^{-1} />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 1,17 /s, 1H, ind-NH/
 τ : 2,35-3,05 /m, 4H, aromás H/
 τ : 6,23 /s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$ /
 τ : 6,68 /s, 1H, anellációs H/
 τ : 9,33 /t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /

b./ 2,00 gr /5,62 mmól/ metil-[3-/1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidroindolo[2,3-a]-1-kinolizininil/]-propionátot /94/ oldunk 30 ml metanolban, lehütjük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra és állandó keverés közben apró részletekben hozzáadunk: 1,00 gr /26,5 mmól/ nátrium-bór-hidridet.

A beadagolás után még 30 percig $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -n, majd 1 órán keresztül szobahőfokon utánkeverünk. Ezután a reakcióelegyet 5N sósav oldattal megsavanyítjuk, /pH 3-ig/, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó kenőcsös anyaghoz 50 ml deszt. vizet és 50 ml diklór-etánt adunk és 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk. /pH 10-11-ig/. Összerázás után a szerves részt elválasztjuk, a vizes oldatot még 20 ml diklór-etánnal visszarázzuk. Az egyesített organikus részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Az olajként visszamaradó terméket kevés metanollal eldörzsöljük. A kristályokká széteső anyagot leszivatjuk. Súly: 1,50 gr /78,6 %/ op: $118-125\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Metanolból frakcionáltan kristályosítva nyerhető:

0,80 gr /41,9 %/ 31b, op: 150-152 °C és
0,45 gr /23,6 %/ 30b, op: 139-141 °C.

Az izomerek minden tulajdonságukban megegyeztek az a./ pont alatt leírtakkal.

c./ 2,00 gr /5,62 mmól/ 94-et oldunk 0,60 ml /15,84 mmól/ 98 %-os hangyasavban. A reakcióelegyet argon atmoszférában lassan melegíteni kezdjük és 90 ± 5 °C-os fürdőhőmérsékleten tartjuk 2 órán keresztül. /Közben gázfejlődés észlelhető!/. A lehűlt, viszkózus olajat oldjuk 20 ml deszt. vízben és hűtés közben konc. ammónium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. /pH 10-11-ig/. Diklór-etánnal /20,10 ml/ extraháljuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva nyerhető: 1,60 gr olaj. Kevés metanollal eldörzsölve kaptunk: 1,00 gr /52,4 %/ izomer keveréket.
op: 124-129 °C.

Frakcionáltan metanolból kristályosítva nyerhető:

0,55 gr /28,8 %/ 31b, op: 150-152 °C és
0,25 gr /13,1 %/ 30b, op: 139-141 °C.

Az izomerek minden tulajdonságukban megegyeztek az a./ pont alatt leírtakkal.

d./ 2,00 gr /5,62 mmól/ 94-et oldunk 32 ml 50 %-os ecetsav oldatban, hozzáadunk részletekben 2,00 gr /33,28 mg.atom/ cinkport és szobahőfokon 20 órán keresztül keverjük. A reakció befejeztével a szilárd részt kiszűrjük, az oldatot 50 ml deszt. vízzel hígítjuk és hűtés közben konc. ammónium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. /pH 10-11-ig/. Diklór-etánnal /30,20 ml/ kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. Vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat

metanollal eldörzsöljük. Nyerhető: 1,20 gr /62,9 %/ kristályos termék. op: 118-120 C°.

Az izomereket metanolból frakcionáltan kristályosítva nyerhető: 0,65 gr /34,1 %/ 31b, op: 149-151 C°
0,20 gr /10,4 %/ 30b, op: 139-141 C°.

A nyert anyagok minden tulajdonságukban megegyeztek az a./ pont alatt leírtakkal.

e./ 0,35 gr /1,03 mmól/ 30b-t /vagy: 31b-t/ oldunk 4 ml absz. metanol és 1,30 ml konc. kénsav keverékében. Az oldatot visszafolyó hűtő alatt 12 órán keresztül forrásban tartjuk. A sárgásbarna oldatot jégre öntjük, majd szilárd kálium-karbonáttal pH 10-ig lúgosítjuk. Diklór-etánnal /20, 15, 10 ml/ kirázzuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat /0,32 gr/ metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 0,18 gr /51,5 %/ 31b, op: 150-152 C° és
0,05 gr /14,2 %/ 30b, op: 138-140 C°.

Az izomerek minden tulajdonságukban megegyeztek az a./ pont alatt leírtakkal.

f./ 11,30 gr /36,9 mmól/ 3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo[2,3-a]-1-kinolizinil/-propionitrilt /99/ szuszpendálunk 140 ml absz. metanolban, hozzáadunk külső jeges hűtés közben 45 ml konc. kénsavat és az oldatot visszacsépegő hűtő alatt 11 órán keresztül forrásban tartjuk. A forró reakcióelegyet jégreöntjük és konc. ammónium-hidroxid oldattal pH 10-11-ig lúgosítjuk. Diklór-etánnal /80, 50, 30 ml/ kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, visszamarad: 11,80 gr olaj.

25 ml metanollal eldörzsölve kristályokká esik szét. Leszivatva nyerhető: 8,60 gr /68,6 %/ izomer keverék.

Metanolból frakcionáltan kristályosítva:

3,15 gr /25,1 %/ 31b, op: 150-152 °C és

2,00 gr /15,9 %/ 30b, op: 138-141 °C

különíthető el.

Metil-[3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo-
[2,3-a]-1-kinolizininil/]-propionát /31b/

1,00 gr /3,27 mmól/ 3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-
-12b β H-indolo [2,3-a]-1-kinolizininil/-propionitrilt /99/
szuszpendálunk 30 ml etanolban, hozzáadjuk 1,30 gr /32,6 mmól/
nátrium-hidroxid 10 ml deszt. vízben készült oldatát. A reak-
cióterméket visszacsepegő hűtő alatt 16 órán keresztül forrás-
ban tartjuk. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó
kenőcsös anyagot oldjuk deszt. vízben és az oldat pH-ját
20 %-os ecetsav oldattal 7-re állítjuk. Kapargatásra kristály-
kiválás indul meg, amit szobahőfokon állva tovább gyarapítha-
tunk. Néhány órai állás után a fehér, kristályos terméket le-
szivatjuk, deszt. vízzel mossuk. Nyerhető: 1,00 gr "nyers
sav" /100/.

A "nyers savat" oldjuk 100 ml dioxánban, majd hozzácsurga-
tunk éteres diazometán oldatot /az oldat sárga színének tar-
tós megmaradásáig/ és egy éjszakán keresztül szobahőfokon
állni hagyjuk. Jégecettel a diazo-metán feleslegét elbontjuk
/óvatosan, csak pH 8-ig lehet adagolni!/ és vákuumban bepá-
roljuk. A visszamaradó olajat deszt. vízben szuszpendáljuk,
hozzáadunk 50 ml diklór-etánt és 40 %-os nátrium-hidroxid ol-
dattal erősen meglúgosítjuk /pH 10-11/. A szerves részt el-

választjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk. Nyerhető: 0,75 gr /67,2 %/ kristályos por.
op: 150-152 C°. A termék minden tulajdonságában megegyezik az előzőekben taglalt 31b izomer egyeddel.

3-/1-Etil-1,2,3,4,6,7-hexahidroindolo [2,3-a] -1-kinolizininil/-
-propionitril /betain szerkezet/ /97/

10,00 gr /28,4 mmól/ 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-[2,3-a] kinolizinium perklorátot /52/ szuszpendálunk 100 ml diklór-metánban, majd állandó keverés közben, argon atmoszférában hozzácsurgatunk 75 ml deszt. vizet és 20 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 10 percig kevertetjük, az elkülönülő szerves fázist elválasztjuk és vizmentes kálium-karbonáttal szárítjuk. A szárítószerről leszűrt oldathoz hozzácsurgatunk 10 ml /142 mmól/ frissen desztillált akrilnitrilt. Argonnal átöblítjük a rendszert és szobahőfokon állni hagyjuk. Kétnapi állás után /közben az oldat színe erősen mélyül, benne a kiindulási anyag még kromatográfiásan sem mutatható ki!/ az oldatot vákuumban és argon atmoszférában /max: 40-50 C°-os vízfürdőről/ bepároljuk. Sötétvörös olaj marad vissza /96/.
Súlya: 9,60 gr.

I.R. szinkép: /benzolban/ \checkmark_{\max} : 2250 cm⁻¹ /-C≡N/
1615 cm⁻¹ />C=C< /

U.I. szinkép: /benzolban/ \angle_{\max} : 337 nm log ϵ = 3,5477
351 nm log ϵ = 3,5682
413 nm log ϵ = 3,8965

A sötétvörös színű olajat 5 ml metanollal eldörzsöljük. Azonnal narancssárga kristályokká esik szét. Leszivatjuk, súlya: 8,10 gr.

Tizenötszörös térfogatú metanolból kristályosítva nyerhető: 7,30 gr /79,4 %/ kristályos termék.

op: 122-123 C°

Analizis: $C_{20}H_{23}N_3 \cdot H_2O$ /323,42/

	C%	H%	N%
Számított:	74,27	7,79	12,99
Talált :	74,05	7,87	12,92

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 2280 cm^{-1} /-C \equiv N/
 1660 cm^{-1}
 1603 cm^{-1} / $\overset{(+)}{>C=N}<$ /

U.I. szinkép: /metanolban/ λ_{\max} : 243 nm $\log \epsilon = 4,0026$
 254 nm $\log \epsilon = 3,9777$
 362 nm $\log \epsilon = 4,3944$

1,00 gr 97-et oldunk forrón 20 ml metanolban, hozzácsepegtünk a bázissal ekvivalens mennyiségű 70 %-os vizes perklórsav oldatot /az oldat pH-ja: 6-6,5/. Lehűléskor kiválik: 1,05 gr sárga, kristályos termék /98/ op: 210-212 $^{\circ}C$.

Metanolból kristályosítva az olvadáspont 211-212 $^{\circ}C$ -ra emelkedik.

Analizis: $C_{20}H_{24}N_3ClO_4$ /405,86/

	C%	H%	N%
Számított:	59,18	5,96	10,35
Talált :	59,05	5,71	10,43

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3250 cm^{-1} /ind-NH/
 2260 cm^{-1} /-C \equiv N/
 1596 cm^{-1}
 1612 cm^{-1} / $\overset{(+)}{>C=N}<$ /

U.I. szinkép: /metanolban/ λ_{\max} : 248 nm $\log \epsilon = 3,8639$
 253 nm $\log \epsilon = 3,8041$
 366 nm $\log \epsilon = 4,2624$

3-/1 α -Etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo [2,3-a]-
-1-kinolizininil/-propionitril /99/

a./ \sim 1 gr, deszt. vízzel, majd metanollal jól kimosott 5 %-os osontszenes palládium katalizátort kevés metanolban előhidrogénezünk. A hidrogénfelvétel leállása után a katalizátorhoz hozzácsurgatjuk: 1,50 gr /4,64 mmól/ 3-/etil-1,2,3,4,6,7-hexahidroindolo [2,3-a]-1-kinolizininil/-propionitril /97/ 150 ml metanolban készült oldatát.

Atmoszférikus nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük, Az anyag a számított mennyiségű hidrogént /111 ml/ 15 perc alatt veszi föl. A hidrogénfogyás leállása után a katalizátort leszűrjük, a metanolos oldatot vákuumban bepároljuk. Visszamarad: 1,35 gr szilárd termék.

Husszoros mennyiségű metanolból kristályosítva nyerhető:
1,20 gr /84,8 %/ fehér, kristályos anyag.
op: 228-229 C^o.

Analízis: C₂₀H₂₅N₃ /307,42/

	C%	H%	N%
Számított:	78,13	8,20	13,67
Talált :	78,36	8,39	13,38

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3370 cm⁻¹ /ind-NH/
2248 cm⁻¹ /-C \equiv N/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,09 /s, 1H, ind-NH/

τ : 2,38 - 2,91 /m, 4H, aromás H/

τ : 6,58 /s, 1H, anellációs H/

τ : 9,13 /t, 3H, -CH₂-CH₃/

b./ 1,50 gr /4,64 mmól/ 3-/1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidroindolo-[2,3-a]-1-kinolizinil/-propionitrilt /97/ szuszpendálunk 100 ml metanolban és 0 C°-ra hűtjük le. Állandó keverés közben hozzáadunk apró részletekben 1,00 gr /26,5 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órán keresztül utánkeverünk, majd 5N sósavoldattal pH 3-ig savanyítjuk. A savas oldatot vákuumban 10 ml oldattérfogatig beszűkítjük. A visszamaradó szuszpenzióhoz hozzáadunk: 50 ml deszt. vizet és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal erősen /pH 10-11-ig/ meglúgosítjuk és diklór-etánnal /30, 20, 10 ml/ kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szilárd részt metanolból kristályosítjuk. Nyerhető: 1,20 gr /84,8 %/ kristályos por. op: 228-229 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

c./ 12,00 gr /37,2 mmól/ 97-et oldunk 4,75 ml /125 mmól/ 98 %-os hangyasavban és az oldatot argon atmoszférában 20 órán keresztül 95 ± 5 C°-os fürdőhőmérsékleten tartjuk. A reakció befejeztével a savas oldatot 50 ml deszt. vízzel hígítjuk és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. /pH 10-11-ig/. A vizes oldatot diklór-etánnal /50, 30, 20 ml/ kirázzuk. A szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószer leszűrése után az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó szilárd részt metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 9,05 gr /79,2 %/ kristályos anyag.
op: 227-229 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

1-Amino-3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo-
[2,3-a]-1-kinolizininil/-propán /101/

a./ 2,00 gr /6,20 mmól/ 3-/1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-indolo[2,3-a]-1-kinolizininil/-propionitrilt /97/ szuszpen-dálunk 100 ml metanolban, hozzáadunk: 2,0 gr, vízzel, majd metanollal jól kimosott Raney-nikkel katalizátort. Keverés közben az elegy hőmérsékletét 48-50 C° közé emeljük és ezen a hőfokon adjuk hozzá: 2,00 gr /53 mmól/ nátrium-bór-hidrid 8 ml 8N nátrium-hidroxid oldatban készült szuszpenzióját.

A reakció elején élénk pezsgés indul meg, a beadagolás után még 30 percig utánkeverünk, majd 3 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk az elegyet.

Kissé visszahűtve /~50 C°-ra/ hozzáadunk még 2 gr, a fentiekben leírt módon "elkészített" Raney-nikkel katalizátort és 2,00 gr /53 mmól/ nátrium-bór-hidrid 8 ml 8N nátrium-hidroxid oldatban készült szuszpenzióját. A pezsgés megszűnése után még 3 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk az elegyet. A lehűlt keverékből a katalizátort kiszűrjük, metanollal mossuk és az oldatot vákuumban bepároljuk.

A visszamaradó olajat kevés metanolban oldjuk, sósavgázzal telített metanolt adunk hozzá addig, amíg az oldat pH-ja enyhén savas kémhatást mutat. A metanolos oldathoz étert adva, a termék sósavas sója formájában válik ki.

Leszivatjuk, súlya: 2,20 gr.

Metanol-éter keverékoldószerből kristályosítva nyerhető: 1,85 gr /77,8 %/ fehér, kristályos dihidroklorid.

op: 248-251 C°.

Analizis: $C_{20}H_{29}N_3 \cdot 2HCl$ /384,38/

	C%	H%	N%
Számított:	62,48	8,12	10,93
Talált :	62,22	7,90	10,71

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{max} : 3305 cm^{-1} /ind-NH/

b./ 3,10 gr /10,1 mmól/ 3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo[2,3-a]-1-kinolizininil/-propionitrilt /99/ oldunk kissé melegítve 250 ml metanolban, majd 48-50 C^o-on állandó keverés közben hozzáadunk 2 gr, deszt. vízzel, majd metanollal kimosott Raney-nikkel katalizátort. A keverékhez csurgatjuk hozzá: 0,50 gr /16,3 mmól/ nátrium-bór-hidrid 2 ml 8N nátrium-hidroxid oldatban készült szuszpenzióját. A beadagolás után azonnal pezsgés indul meg, ami az anyag teljes mennyiségének beadagolása után még kb: 30 percig tart. Hozzáadunk még: 2 gr, fentiekben leírt módon "előkészített" Raney-nikkel katalizátort és 0,50 gr /16,3 mmól/ nátrium-bór-hidrid 2 ml 8N nátrium-hidroxid oldatban készült szuszpenzióját. A pezsgés megszűnése után a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 4 órán keresztül forrásban tartjuk. A reakció befejeztével a katalizátort leszűrjük, mossuk metanollal és az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat az a./ pont alatt leírtak szerint dolgozzuk föl. Nyerhető: 3,20 gr /83,5 %/ fehér, kristályos dihidroklorid. op: 249-251 C^o.

A nyert só minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírtakkal.

1-Dimetilamino-3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo[2,3-a]-1-kinolizininil/-propán /102/

6,95 gr /22,4 mmól/ 1-amino-3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b β H-indolo[2,3-a]-1-kinolizininil/-propánt /101/

oldunk 14 ml /368 mmól/ 98 %-os hangyasavban, majd hozzáadunk 6,30 ml /63,2 mmól/ 30 %-os vizes formalin oldatot. A reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A forró oldatot jégre öntjük, majd 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal pH 11-ig lúgosítjuk. Diklór-etánnal /70, 50, 30 ml/ kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oldjuk 150 ml absz. benzolban, száraz sósavgázt vezetve az oldatba. kiválik: 7,85 gr enyhén sárgás színű só.

Metanol-éter keverék-oldószerből kristályosítva nyerhető: 7,15 gr /78,1 %/ dihidroklorid. op: 276-278 C°.

Analizis: $C_{22}H_{33}N_3 \cdot 2HCl$ /412,42/

	C%	H%	N%
Számított:	64,06	8,55	10,19
Talált :	63,97	8,27	10,44

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{max} : 3385 cm^{-1} /ind-NH/

2./ Az 1-etil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a]-
kinolizin reakciója metil-/2-bróm-akrilát/-tal és
2-klór akrilnitrillel. A 14,15-dihidro-eburnamenin
váz egyszerű felépítése.

3,4-Dehidro-14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin
perklorát /105/

4,00 gr /11,4 mmól/ 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-
[2,3-a] kinolizinium perklorátot /52/ szuszpendálunk 40 ml
diklór-metánban, majd argon atmoszférában, állandó keverés
közben hozzáadunk 30 ml deszt. vizet és 8 ml 2N nátrium-
-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 10 percig kevertetjük,
az elkülönülő szerves fázist elválasztjuk és vízmentes ká-
lium-karbonáttal szárítjuk. A szárítószerrel leszűrt oldat-
hoz hozzácsurgatunk 4 ml frissen desztillált metil-/2-bróm-
-akrilát/-ot, /110/ argon gázzal átöblítjük a rendszert és
szobahőfokon állni hagyjuk. Azonnal melegedés észlelhető és
az oldat színe világosodni kezd. Kétnapi, szobahőfokon tör-
ténő állás után az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszama-
radó, olajos konzisztenciájú anyagot többször petroléterrel
eldörzsöljük. A megszilárduló terméket oldjuk 10 ml meta-
nolban és 2,0 ml 70 %-os perklorosav oldatot adunk hozzá.
Kapargatásra kristálykiválás indul meg, amit hűtőszekrény-
ben tovább gyarapíthatunk. A kristályokat leszivatva és
hideg metanollal mosva nyerhető: 4,65 gr kristályos só.

Nyolcszoros térfogatú metanolból kristályosítva 4,20 gr
/84,6 %/ sárga, zömök kristályok különíthetők el.
op: 188-190 C°.

Analízis: $C_{21}H_{25}N_2ClO_6$ /436,88/

	C%	H%	N%
Számított:	57,73	5,76	6,41
Talált :	57,93	5,66	6,50

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 1748 cm^{-1} / $>C=O/$
 1642 cm^{-1} / $>C=N^{(+)}</math> /$

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin /3 β ,14 β ,16 α /²
/106/

a./ 1,00 gr /2,3 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin perklorátot /105/ oldunk 100 ml metanolban és hozzácsurgatjuk ~ 1 gr 5 %-os csontszénés palládium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén /55 ml/ felvétele után / ~ 1 óra/ a hidrogénezés leáll.

A katalizátort leszűrjük, a metanolos oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó megszilárduló söt oldjuk deszt. vízben és hűtés közben telített nátrium-karbonát oldattal pH 10-ig lúgosítjuk. A zavarossá váló oldatot diklór-etánnal /30, 20, 10 ml/ kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó kristályosodásra hajlamos olajat metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 0,55 gr /70,8 %/ fehér, kristályos por.
op: 117-118 $^{\circ}C$.

² Az elnevezés a C.A. 76, Index Guide /1972/ alapján történt.

A 14-es pozícióban a funkciós csoport térállását jelölöm.

Analízis: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ /338,43/

	C%	H%	N%
Számított:	74,52	7,74	8,28
Talált :	74,29	7,77	7,93

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 2702 - 2770 cm^{-1} /Bohlmann-sávok/
1745 cm^{-1} / $>C=O$ /

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,22 - 2,80 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,18 /m, 1H, $H_3COOC-\underline{CH}</math> /$

τ : 6,21 /s, 3H, $H_3CO-\overset{O}{\parallel}{C}-$ /

τ : 9,26 /t, 3H, $-\underline{CH_2}-CH_3$ /

b./ 6,25 gr /14,3 mmól/ 105 perklorát sót szuszpendálunk 300 ml metanolban, lehütjük 0 $^{\circ}C$ -ra és ezen a hőfokon hozzáadunk apró részletekben 1,05 gr /27,8 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd a reakcióelegyet 5N sósavoldattal savanyítjuk. /pH 3-ig/. Vákuumban bepároljuk, a visszamaradó szilárd részt oldjuk 200 ml deszt. vízben. Hozzáadunk 80 ml diklór-etánt és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk. Az elegyet jól összerázzuk, a szerves részt elválasztjuk. A vizes oldatot még kétszer /30, 20 ml/ diklór-etánnal kirázzuk. Az egyesített szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószerről leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajos konzisztenciájú anyagot metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 3,05 gr /63,2 %/ fehér, kristályos bázis.

op: 116-118 $^{\circ}C$.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírtakkal.

c./ 1,40 gr /4,6 mmól/ 14,15-dihidro-14-ciano-eburnamenint /3 β ,14 β ,16 α / /111/ szuszpendálunk 8 ml absz. metanolban, majd jeges-vizes hűtés közben hozzáadunk 1,80 ml ~ 25 %-os óleumot és a gyengén megsötétülő oldatot visszacsepegő hűtő alatt 10 órán keresztül forrásban tartjuk. A reakcióelegyet jégre öntjük és az oldatot konc. ammónium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk. Diklór-etánnal /30, 20, 10 ml/ kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószerrel leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 1,15 gr /74,2 %/ kristályos anyag.

op: 116-118 C°.

A termék minden tulajdonságában megyezik az a./ pont alatt leírtakkal.

3,4-Dehidro-14,15-dihidro-14-ciano-eburnamenin perklorát
/110/

2,00 gr /5,67 mmól/ 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-[2,3-a]kinolizinium perklorátot /52/ szuszpendálunk 20 ml diklór-metánban, majd argon atmoszférában állandó keverés közben hozzáadunk 15 ml deszt. vizet és 4 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 10 percig kevertetjük, az elkülönülő szerves fázist elválasztjuk és vizmentes kálium-karbonáttal szárítjuk. A szárítószerrel leszűrt oldathoz hozzácsurgatunk 2,0 ml 2-klór-akrilnitrilt, /Merck készítmény/, argon gázzal a rendszert átöblítjük és szobahőfokon állni hagyjuk. A reagáló partnerek az összeöntés után azonnal exotermás reakcióba lépnek /melegedés észlelhető/ és velejárójaként az oldat színe világosodni kezd.

Kétnapi, szobahőfokon történő állás után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó szilárd anyagot oldjuk 6 ml forró metanolban és 1,0 ml 70 %-os perklorosav oldatot adunk hozzá. Azonnal világossárga kristálykiválás indul meg, amit hűtőszekrényben tovább gyarapíthatunk.

Leszivatva nyerhető: 2,25 gr só, amit háromszoros térfogatú metanolból kristályosíthatunk.

Nyerhető: 2,00 gr /87,8 %/ világossárga, kristályos anyag.
op: 240-241 C° /bomlás közben/

Analízis: $C_{20}H_{22}N_3ClO_4$ /403,85/

	C%	H%	N%
Számított:	59,47	5,49	10,44
Talált :	59,54	5,51	10,23

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 2320 cm^{-1} /-C \equiv N/
1641 cm^{-1} />C=N⁽⁺⁾</

14,15-Dihidro-14-ciano-eburnamenin/3 β ,14 β ,16 α / /111/

a./ 2,00 gr /4,96 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-ciano-eburnamenin perklorátot /110/ oldunk 200 ml metanolban és hozzácsurgatjuk ~ 1 gr 5 %-os csontszénés palládium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A számított mennyiségű hidrogén /119 ml/ felvétele után /~2 óra/ a hidrogénezés leáll.

A katalizátort leszűrjük, a metanolos oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó söt oldjuk deszt. vízben és hűtés közben konc. ammónium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. /pH 10-11-ig/. Diklór-etánnal /50, 30, 20 ml/ kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajos terméket metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 1,40 gr /92,8 %/ krémszínű, kristályos por.
op: 155-156 C°.

Analízis: $C_{20}H_{23}N_3$ /305,41/

	C%	H%	N%
Számított:	78,65	7,59	13,76
Talált :	78,58	7,70	13,61

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 2702 - 2760 cm^{-1} /Bohlmann sávok/
2280 cm^{-1} /-C \equiv N/

N.M.R. szinkép: /hexadeutero dimetilszulfoxidban/

τ : 2,48 - 3,02 /m, 4H, aromás H/

τ : 4,72 /m, 1H, $>N-\overset{|}{\text{CH}}-CN/$

τ : 9,33 /t, 3H, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}_3/$

b./ 2,00 gr /4,96 mmól/ 110 perklorát sót szuszpendálunk 100 ml metanolban, lehütjük 0 C^o-ra és állandó keverés közben hozzáadunk apró részletekben 1,0 gr /26,5 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd a reakcióelegyet 5N sósavoldattal pH 3-ig savanyítjuk. Vákuumban 20 ml oldattérfogatig beszűkítjük, hozzáadunk 100 ml deszt. vizet, 60 ml diklór-etánt és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal pH 11-ig lúgosítjuk. Az elegyet jól összerázzuk, a szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldatot a szárítószerről leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajos részt metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 1,20 gr /79,2 %/ kristályos termék.

op: 155-156 C^o.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírtakkal.

3./ A konfiguratív korreláció megteremtésére irányuló kísérletek.

14-/Metoxi-karbonil/-eburnamenin/ 3α , 16α / [\pm /-Apovinkamin]

/22/

9,00 gr /25,4 mmól/ racém vinkamint /81/ oldunk 350 ml ecetsav-anhidridben és a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 24 órán keresztül forrásban tartjuk. A sötétszínű oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajos terméket 150 ml deszt. vízzel eldörzsöljük és 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk /pH 10-11-ig/, majd éterrel /100, 50, 30 ml/ kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal száritjuk. A száritószerről leszűrt oldatot bepároljuk, a visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 6,10 gr /71,6 %/ kristályos termék. op: 132-133 C°.

Analizis: $C_{21}H_{24}N_2O_2$ /336,42/

	C%	H%	N%
Számított:	74,97	7,19	8,33
Talált :	74,98	7,17	8,36

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1732 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{O}$ /
1640 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{C}<$ /
1618 cm^{-1}

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,38 - 2,98 /m, 4H, aromás H/

τ : 3,86 /s, 1H, $>\text{C}=\underline{\text{CH}}-$ /

τ : 5,86 /m, 1H, anellációs H/

τ : 6,05 /s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\underline{\text{OCH}_3}$ /

τ : 8,98 /t, 3H, $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$ /

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin/3 α ,14 β ,16 α /
/107/

~0,50 gr 5 %-os csontszenes palládiumot metanolban elő-
hidrogénezünk, majd hozzácsurgatjuk 1,00 gr /2,98 mmól/ ra-
cém apovinkamin /22/ 50 ml metanolban készült oldatát. A
reakcióelegyet szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson hidro-
génezzük.

A számított mennyiségű hidrogén /72 ml/ felvétele után
/~8 óra/ a hidrogénezés leáll. A katalizátort kiszűrjük, a
metanolos oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó ola-
jat metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 0,55 gr /54,8 %/ fehér, kristályos termék.
op: 133-134 C°.

Analizis: C₂₁H₂₆N₂O₂ /338,43/

	C%	H%	N%
Számított:	74,52	7,74	8,28
Talált :	74,78	7,79	8,02

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1738 cm⁻¹ / >C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,38 - 2,98 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,08 /m, 1H, $\text{N}-\overset{1}{\text{CH}}-\text{COOCH}_3$ /

τ : 6,08 /m, 1H, anellációs H/

τ : 6,12 /s, 3H, $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{OCH}_3$ /

τ : 9,08 /t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /

3,4-Dehidro-14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin
perklorát /105/

3,00 gr /8,88 mmól/ 14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenint / $3\alpha, 14\beta, 16\alpha$ / /107/ oldunk 60 ml jégecetben, majd hozzáadjuk: 3,00 gr /10 mmól/ nátrium-dikromát dihidrát 30 ml jégecetben készült oldatát. A rendszert argonnal telítjük és szobahőfokon állni hagyjuk.

Kétnapi állás után a sötétzöld színű oldatot 200 ml deszt. vízzel hígítjuk és hozzácsurgatunk 3,0 ml 70 %-os perklórsav oldatot. Néhány órai állás után kristálykiválás észlelhető, amit egy éjszakai állás után tekinthetünk befejezettnek. A szilárd részt leszivatjuk, kevés vízzel mossuk és szárítjuk. Metanolból kristályosítva nyerhető: 2,90 gr /75,1 %/ sárga, kristályos termék. op: 187-190 C°.

Az ilymódon nyert perklorát só minden tulajdonságában megegyezik a B/1 fejezet 2./ pontjában leírt termékkel.

Megjegyzés: Az ilymódon előállított 105 perklorát só a fent idézett fejezetben leírtak szerint telithető. A telítés során nyert 106 származék minden tulajdonságában megegyezik a 14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin/ $3\alpha, 14\beta, 16\alpha$ /-nal. /lásd: B/1 fejezet 2./ pont/

14,15-Dihidro-14-/etoxi-karbonil/-eburnamenin/ $3\beta, 14\beta, 16\alpha$ /
/113/

1,00 gr /3,28 mmól/ 14,15-dihidro-14-ciano-eburnamenint / $3\beta, 14\beta, 16\alpha$ / /111/ oldunk 80 ml, 0 C°-on sósavgázzal telített etanolban. A reakcióelegyet három napig szobahőfokon hagyjuk állni, majd visszafolyó hűtő alatt 20 órán keresztül forrásban tartjuk, a visszamaradó szilárd részt 50 ml deszt. vízben

oldjuk. Hozzáadunk: 30 ml diklór-etánt és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/. Az elegyet jól összerázzuk, a szerves részt elválasztjuk. A vi-
zes részt még 20 ml diklór-etánnal visszarázzuk, az egyesi-
tett organikus oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk.

Az oldószer ledesztillálása után visszamaradó olajat etanol-
ból kristályosítjuk.

Nyerhető: 0,75 gr /65,2 %/ fehér, kristályos anyag.
op: 104-105 C°.

Analizis: C₂₂H₂₈N₂O₂ /352,46/

	C%	H%	N%
Számított:	74,96	8,01	7,95
Talált :	74,90	8,08	8,36

I.R. szinkép: /KBr/ $\sqrt{\text{max}}$: 1750 cm⁻¹ / >C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,40 - 2,98 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,12 - 5,98 /m, 3H, $\text{>N}-\text{CH}-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ és
 $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3\text{/}$

τ : 8,70 /t, 3H, $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3\text{/}$

τ : 9,12 /t, 3H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3\text{/}$

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin /3 β ,14 β ,16 α /
/106/

0,75 gr /2,13 mmól/ 14,15-dihidro-14-/etoxi-karbonil/-ebur-
namenint /3 β ,14 β ,16 α / /113/ oldunk 10 ml 95 %-os etanolban
és hozzáadjuk 0,20 gr /5 mmól/ nátrium-hidroxid 15 ml 95 %-os
etanolban készült oldatához, majd visszacsepegtető hűtő alatt
4 órán keresztül forraljuk. A reakció befejeztével az olda-
tot vákuumban bepároljuk, a maradékot oldjuk 8 ml deszt.

vizben és 20 %-os ecetsav oldattal a rendszer pH-ját 7-re állítjuk. Kiválik: 0,65 gr /94,3 %/ fehér, mikrokristályos por /114/. op: 234-236 C°.

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 1580-1670 cm⁻¹ széles sáv
/ >C=O/ és / >NH⁺/

0,15 gr 114 "savat" oldunk 20 ml dioxánban, majd hozzácsurgatunk - a sárga szín tartós megmaradásáig - éteres diazo-metán oldatot. Egy éjszakai, szobahőfokon történő állás után az oldathoz jégecetet adunk /pH 7-ig/ és vákuumban bepároljuk. A maradékhoz hozzáadunk 20 ml diklór-etánt, 20 ml deszt. vizet és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-ig/. A jól összerázott elegyet elválasztjuk, a vizes oldatot még 20 ml diklór-etánnal visszarázzuk. Az egyesített organikus részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószerről leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 0,12 gr /76,6 %/ fehér, kristályos anyag.
op: 115-117 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik a B/1 fejezet 2./ pontjában leírtakkal.

4./ A 111 nitril reakciójának vizsgálata vizet tartalmazó

kénsavas metanollal

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-eburnamenin/3 β ,14 β ,16 α //106/
és 14,15-dihidro-eburnamenin-14-karboxamid/3 β ,14 β ,16 α / /112/

1,40 gr /4,6 mmól/ 14,15-dihidro-14-ciano-eburnamenint /3 β ,14 β ,16 α / /111/ szuszpendálunk 5 ml absz. metanolban, hozzáadunk 1,80 ml konc. kénsavat és a reakcióelegyet visszacsépegő hűtő alatt 10 órán keresztül forrásban tartjuk. A reakció befejeztével a sötétszínű oldatot jégre öntjük, az elegyet szilárd kálium-karbonáttal pH 10-11-ig lúgosítjuk. Azonnal fehér, porszerű anyag válik ki, leszívva nyerhető: 1,35 gr szilárd termék.

Metanolból frakcionáltan kristályosítva: 0,85 gr /57,4 %/ rosszabb oldékonysággal rendelkező kristályos anyag különíthető el. /112/ op: 276-278 C°.

Analízis: C₂₀H₂₅N₃O /323,42/

	C%	H%	N%
Számított:	74,27	7,79	12,99
Talált :	74,05	7,80	12,81

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3420 cm⁻¹
3280 cm⁻¹ /-NH₂/
3150 cm⁻¹
1678 cm⁻¹ />C=O/

Az anyalúgot beszűkitve nyerhető még: 0,25 gr /16,1 %/ kristályos termék /106/. op: 116-118 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik a B/1 fejezet 2./ pontjában leírtakkal.

14,15-Dihidro-eburnamenin-14-karboxamid/3 β ,14 β ,16 α / /112/

2,00 gr /6,55 mmól/ 14,15-dihidro-14-ciano-eburnamenint /3 β ,14 β ,16 α / /111/ szuszpendálunk 7,2 ml absz. metanolban, hozzáadunk: 2,6 ml konc. kénsavat és 0,12 gr /6,6 mmól/ deszt. vizet.

A reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 10 órán keresztül forrásban tartjuk. A sötétszínű oldatot jégre öntjük, majd konc. ammónium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk. Krém-színű csapadék válik ki. Leszivatva nyerhető: 1,90 gr szilárd termék.

Metanolból kristályosítva elkülöníthető: 1,55 gr /72,8 %/ kristályos anyag. op: 276-278 °C.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az előzőekben leírtakkal.

5./ A 76 tetraciklusos enamin reakciója metil-/2-bróm-
-akrilát/-tal és 2-klór-akrilnitrillel.

A 21-etil-14,15-dihidro-eburnamenin váz felépítése.

3,4-Dehidro-14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-21-etil-
-eburnamenin perklorát /116/

5,00 gr /13,3 mmól/ 1-n-butyl-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-
-indolo[2,3-a]-kinolizinium perklorátot /77/ szuszpendálunk
50 ml diklór-metánban, majd argon atmoszférában állandó keve-
rés közben hozzáadunk 40 ml deszt. vizet és 10 ml 2N nátrium-
-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 10 perces keverés után
elválasztjuk, a szerves fázist vízmentes kálium-karbonáttal
száritjuk. A száritószerrel leszűrt oldathoz hozzacsurgatunk:
5,0 ml frissen desztillált metil-/2-bróm-akrilát/-ot, /110/
argon gázzal a rendszert átöblítjük és szobahőfokon állni
hagyjuk.

Háromnapi állás után a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk,
a visszamaradó vörös olajat oldjuk forrón 10 ml metanolban
és hozzácsepegtetünk: 2,30 ml 70 %-os perklorosav oldatot.
A lehűlő oldatból sárga, kristályos anyag válik ki. A szilárd
részt leszivatjuk, kevés metanollal mossuk. Súly: 4,75 gr.

Tizenötszörös térfogatú metanolból kristályosítva nyerhető:
4,20 gr /68,0 %/ tömör, kristályos termék. op: 147-148 C°.

Analizis: $C_{23}H_{29}N_2ClO_6$ /464,93/

	C%	H%	N%
Számított:	59,41	6,28	6,02
Talált :	59,30	6,20	6,20

I.R. szinkép: /KBr/ $\sqrt{\nu_{max}}$: 1752 cm^{-1} / >C=O/
1646 cm^{-1} / >C=N< /

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-21-etil-eburnamenin
/3 β ,14 β ,16 α //117/

a./ 5,00 gr /10,76 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-
-/metoxi-karbonil/-21-etil-eburnamenin perklorátot /116/
oldunk 400 ml metanolban és hozzácsurgatjuk: ~ 3 gr 5 %-os
csontszenes palládium, metanolban előhidrogénezett szusz-
penziójához. A reakcióelegyet szobahőfokon és atmoszféri-
kus nyomáson hidrogénezzük.

A számított mennyiségű hidrogén /256 ml/ felvétele után
/ ~ 3 óra/ a hidrogénezés leáll.

A katalizátort leszűrjük, az oldatot vákuumban bepároljuk.
A visszamaradó szilárd részt deszt. vízben /300 ml/ szusz-
pendáljuk és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal
lúgosítjuk /pH 10-11-ig/. Diklór-etánt /80 ml/ adva hozzá
jól összerázzuk, a szerves részt elválasztjuk. A vizes ol-
datot még 50 ml diklór-etánnal visszarázzuk, az egyesített
organikus oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szári-
tószerrel leszűrt sárga oldatot vákuumban bepároljuk, a
visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 3,00 gr /76,2 %/ fehér, kristályos termék.
op: 103-105 C°.

Analízis: C₂₃H₃₀N₂O₂ /366,49/

	C%	H%	N%
Számított:	75,37	8,25	7,64
Talált :	75,36	8,25	7,71

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 2752 - 2880 cm⁻¹ /Bohlmann sávok/
1747 cm⁻¹ />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,28 - 2,94 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,28 /m, 1H, $\text{>N}-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ /

τ : 6,13 /3H, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ /

b./ 5,00 gr /10,76 mmól/ 116 perklorát sót szuszpendálunk 200 ml metanolban, lehütjük 0 °C-ra és hozzáadunk apró részletekben 2,50 gr /66,1 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát szobahőfokon utánkeverünk, majd az oldatot 5N sósav oldattal pH 3-ig savanyítjuk. Vákuumban 30 ml oldattérfogatig beszűkitjük, hozzáadunk 150 ml deszt. vizet és 80 ml diklór-etánt. Hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/ és kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, a szárítószert leszűrése után az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk. Nyerhető: 2,10 gr /53,2 %/ kristályos termék. op: 103-105 °C.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírtakkal.

3,4-Dehidro-14,14-dihidro-14-ciano-21-etil-eburnamenin perklorát /119/

5,00 gr /13,3 mmól/ 1-n-butyl-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]-kinolizinium perklorátot /77/ szuszpendálunk 50 ml diklór-metánban, majd állandó keverés közben argon atmoszférában hozzáadunk 40 ml deszt. vizet és 10 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet néhány percre kevertetjük, majd elválasztjuk. A szerves fázist vizmentes kálium-karbonáttal szárítjuk, a szárítószerről történő leszívás után az oldathoz hozzáadunk: 5,0 ml 2-klór-akril-

nitritelt /Merck készítmény/. Az oldaton argon gázt buborékoltatunk át és szobahőfokon állni hagyjuk. /A reakciópartnerek összeöntése után azonnal melegedés észlelhető és az oldat színe világosodik./

Háromnapi állás után az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó sötét oldékot forrón 15 ml metanolban és hozzáadunk 2,20 ml 70 %-os vizes perklórsav oldatot. Az oldat lehűlése után sárga kristályok válnak ki, amit hűtőszekrénybe téve tovább gyarapíthatunk.

A kristályos terméket leszivatva: 3,50 gr /61 %/ perklorát só különíthető el. op: 259-260 °C /bomlás közben/.

Analízis: $C_{22}H_{26}N_3ClO_4$ /431,90/

	C%	H%	N%
Számított:	61,17	6,15	9,69
Talált :	61,34	6,15	9,69

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 2360 cm^{-1} /-C≡N/
1648 cm^{-1} />C=N⁽⁺⁾</

14,15-Dihidro-14-ciano-21-etil-eburnamenin /3β,14β,16α/
/120/

a./ 2,00 gr /4,64 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-ciano-21-etil-eburnamenin perklorátot /119/ oldunk 300 ml metanolban és hozzácsurgatjuk: ~ 1 gr 5 %-os csontszénés palládium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A reakcióelegyet szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson hidrogénezük.

A számított mennyiségű hidrogén /111 ml/ felvétele után /~2 óra/ a hidrogénezés leáll. A katalizátort leszűrjük, az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó megszilárduló részt deszt. vízben /200 ml/ szuszpendáljuk és hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/. Diklór-etant /60 ml/ adva hozzá jól összerázzuk, a szerves részt elválasztjuk. A vizes oldatot még 50 ml diklór-etánnal visszarázzuk, az egyesített organikus oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószerről leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat metanolból kristályosítjuk. Elkülöníthető: 1,30 gr /84,1 %/ kristályos por. op: 139-141 C°.

Analízis: $C_{22}H_{27}N_3$ /333,45/

	C%	H%	N%
Számított:	79,24	8,16	12,60
Talált :	79,23	7,93	12,51

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 2680 - 2790 cm^{-1} /Bohlmann sávok/
2295 cm^{-1} /-C≡N/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,18 - 2,91 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,02 /m, 1H, $>N-\overset{1}{CH}-CN$ /

b./ 3,50 gr /8,10 mmól/ 119 perklorát sót szuszpendálunk 200 ml metanolban, lehűtjük 0 C°-ra és állandó keverés közben hozzáadunk apró részletekben 1,75 gr /46,2 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát 0 C°-on utánkeverünk, majd a keveréket 5N sósav oldattal pH 3-ig savanyítjuk.

Vákuumban 30 ml oldattérfogatig beszűkítjük, hozzáadunk 150 ml deszt. vizet és 70 ml diklór-etánt. Külső hűtés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk és az elegyet jól összerázzuk. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószerrel leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó részt metanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 2,20 gr /81,2 %/ kristályos termék.

op: 139-141 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírtakkal.

B/2. A racém vinkaminsav-etil-észter és a racém 14-epi-vinkaminsav-etil-észter kiépítése: 1-etil-2,3,4,-5,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]kinolizinből

Etil-[2-/acetyl-oxi]-akrilát /121/

90,00 gr /0,778 mól/ piroszölősav-etil-észtert rázogatás közben összekeverünk 167 ml /1,76 mól/ ecetsav-anhidriddel, hozzáadunk még: 5,0 gr p-toluol-szulfonsav monohidrárt és 16 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A sötétszínű oldatot vákuumban kétszer frakcionáljuk.

Nyerhető: 48,50 gr /39,4 %/ jellemző szagú olaj. Forráspont: 95-96 °C /17 Hgmm nyomáson n_D^{24} : 1,4228.

Irodalmi /112 és az ott idézett irodalmak/ fp: 99-100 °C /135 Hgmm nyomáson.

Analízis: $C_7H_{10}O_4$ /158,15/

	C%	H%
Számított:	53,16	6,37
Talált :	52,97	6,50

I.R. szinkép: /film/ $\sqrt{\text{max}}$: 1768 cm^{-1} / $>C=O$ /
1740 cm^{-1} / $>C=O$ /
1658 cm^{-1} / $>C=C<$ /

N.M.R. szinkép: /széntetrakloridban/

τ : 4,37 /2H, $\text{CH}_2=\overset{|}{\text{C}}$, J_{gem} : 33,6 Hz/

τ : 5,80 /q, 2H, $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /

τ : 7,85 /s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ /

τ : 8,70 /t, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /

1-Etil-1- $\left\{ \left[2\text{-/acetyl-oxi/} \right] \text{-/etoxy-karbonil-etil/} \right\}$ -1,2,3,-
4,6,7-hexahidro-12H-indolo $\left[2,3\text{-a} \right]$ kinolizinium perklorát
/123/

10,00 gr /28,4 mmól/ 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo-
 $\left[2,3\text{-a} \right]$ kinolizinium perklorátot /52/ szuszpendálunk 100 ml
diklór-metánban, hozzáadunk 75 ml deszt. vizet és 20 ml 2N
nátrium-hidroxid oldatot. 10 percig argon atmoszférában ke-
vertetjük, majd az elkülönülő szerves részt elválasztjuk.
A vizes oldatot még 20 ml diklór-metánnal visszarázzuk,
az egyesített organikus oldatot magnézium-szulfáttal szá-
ritjuk. A szárítószerről leszűrt oldathoz 10,0 ml frissen
desztillált etil- $\left[2\text{-/acetyl-oxi/-akrilát} \right]$ -ot csurgatunk. A
reakcióelegyet argon gázzal átöblítjük és lezárva két napon
át szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó sö-
tétvörös olajat petroléterrel /háromszor 50 ml/ eldörzsöljük.
A megszilárduló sárgászöld anyagot oldjuk 30 ml forró eta-
nolban és 70 %-os vizes perklorosav oldattal enyhén /pH 6-ig/
savanyítjuk.

Kapargatásra kristálykiválás indul meg, amit szobahőmérsék-
leten való állással gyarapíthatunk. A kivált, sárga színű
sót leszivatjuk, kevés etanollal mossuk.

Nyerhető: 6,20 gr /42,8 %/ perklorát só. op: 178-179 °C.

Analízis: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{ClO}_8$ /510,96/

	C%	H%	N%
Számított:	56,41	6,11	5,48
Talált :	56,55	6,19	5,42

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{max} : 3330 cm^{-1} /ind-NH/
1745 - 1760 cm^{-1} />C=O/
1630 cm^{-1} />C=N< /
(+)

Etil-[3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b α H-indolo-
[2,3-a]-1-kinolizinil/-2-/acetyl-oxi/]-propionát /124/

a./ ~1,5 gr 5 %-os csontszemes palládiumot kevés etanolban előhidrogénezünk, majd hozzácsurgatjuk 2,55 gr /5 mmól/ 123 perklorát só 120 ml etanolban készült oldatát. A hidrogénezést szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson végezzük. A számított mennyiségű /120 ml/ hidrogén felvétele után /~2 óra/ a katalizátort kiszűrjük és az oldatot vákuumban bepároljuk.

A visszamaradó szilárd részt oldjuk 60 ml acetonban, majd konc. ammónium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradék olajat deszt. vízzel elkeverjük és diklór-metánnal /50, 30 ml/ extraháljuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 1,55 gr /75,6 %/ fehér, kristályos por.
op: 147-149 C°.

Analízis: C₂₄H₃₂N₂O₄ /412,51/

	C%	H%	N%
Számított:	69,88	7,82	6,79
Talált :	69,63	7,70	6,88

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3420 cm⁻¹ /ind-NH/
1750 cm⁻¹
1738 cm⁻¹ />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,13 /s, 1H, ind-NH/

τ : 2,32 - 2,98 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,05 /q, 1H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}-\text{Ac}}{\text{CH}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$

τ : 5,92 /q, 2H, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3/$

τ : 6,60 /s, 1H, anellációs H/

τ : 7,96 /s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3/$

b./ 2,00 gr /3,92 mmól/ 123 perklorát söt szuszpendálunk 100 ml metanolban, majd állandó keverés közben 0 C°-ra hűtjük és hozzáadagolunk apró részletekben 1,40 gr /37,2 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd jégecettel az oldatot pH 5-ig savanyítjuk. Vákuumban bepároljuk, a maradékot szuszpendáljuk 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatba és diklór-metánnal /30, 20, 10 ml/ kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat etanolból kristályosítjuk.

Nyerhető: 1,10 gr /68,2 %/ kristályos termék.
op: 147-149 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

1-Etil-1-[2-hidroxi-/etoxi-karbonil-etil/]-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a] kinolizinium perklorát /126/

3,00 gr /5,88 mmól/ 123 söt oldunk 100 ml, sósavgázzal telített etanolban, majd visszacsepegtető hűtő alatt 3 órán keresz-

túl forrásban tartjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó szilárd maradékot forró vízben oldjuk és 70 %-os perklórsav oldatot adunk hozzá. Állás során kristályosodik, elkülöníthető: 2,35 gr sárga színű só.
op: 208-211 C°.

Etanolból kristályosítva nyerhető: 2,05 gr /74,7 %/ kristályos termék. op: 214-215 C°.

Analízis: $C_{22}H_{29}N_2ClO_7$ /468,93/

	C%	H%	N%
Számított:	56,34	6,23	5,98
Talált :	56,52	6,18	5,91

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3380 cm⁻¹ /ind-NH/
1738 cm⁻¹ / >C=O/
1630 cm⁻¹ / >C=N⁽⁺⁾</
1608 cm⁻¹

Etil-[3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b α H-indolo-
[2,3-a]-1-kinolizinil/-2-hidroxi]-propionát /125/

a./ ~ 1,5 gr 5 %-os csontszénés palládiumot etanolban /vagy acetonban/ előhidrogénezünk, majd hozzácsurgatjuk 2,55 gr /5 mmól/ 123 perklorát só 120 ml etanolban /vagy 50 ml acetonban/ készült oldatát. A hidrogénezést szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson végezzük. A számított mennyiségű hidrogén /120 ml/ felvétele után /~ 2 óra/ a katalizátort kiszűrjük és az oldatot vákuumban bepároljuk.

A visszamaradó szilárd sókeveréket oldjuk 50 ml, 0 C°-on telített sósavas etanolban és 3 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A savas oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 5 ml etanollal eldörzsöljük, leszi-

vatjuk. Súly: 1,70 gr.

A söt oldjuk 70 ml acetón-víz 1:1 arányú elegyében és teltett nátrium-karbonát oldattal pH 10-ig lúgosítjuk. A ki-vált fehér csapadékot leszívátjuk és deszt. vízzel mossuk. Súly: 1,20 gr /64,9 %/ op: 242-244 C°. Etanolból kristá-lyosítva az olvadáspont 243-244 C°-ra emelkedik.

Analízis: $C_{22}H_{30}N_2O_3$ /370,48/

	C%	H%	N%
Számított:	71,32	8,16	6,79
Talált :	71,18	8,09	6,88

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3220 cm^{-1} /ind-NH/
1742 cm^{-1} />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,28 /s, 1H, ind-NH/

τ : 2,42 - 3,08 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,83 /q, 2H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$ /

b./ 0,55 gr /1,33 mmól/ etil-[3-/1-etil-1,2,3,4,5,6,7,12-oktahidro-12b α H-indolo [2,3-a]-1-kinolizinil/-2-/acetyl-oxi/]-propionátot /124/ oldunk 20 ml etanolban, hozzáadunk 0,05 gr /0,92 mmól/ nátrium-metilátot és 1 órán keresztül vissza-folyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A lehűlő oldatot jég-ecettel pH 6-ig savanyítjuk, vákuumban bepároljuk. A maradé-kot 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatban szuszpendáljuk és diklór-metánnal /30, 20, 10 ml/ extraháljuk. Az oldatot magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. Visszamarad: 0,45 gr /91,8 %/ fehér, kristályos anyag. op: 242-244 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

c./ 1,50 gr /3,2 mmól/ 1-etil-1-[2-hidroxi-/etoxi-karbonil-etil/]-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a] kinolizinium perklorátot szuszpendálunk 150 ml metanolban, majd állandó keverés közben 0 C°-ra hűtjük és hozzáadagolunk apró részletekben: 1,0 gr /26,4 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd jégecettel az oldatot pH 5-ig savanyítjuk. Vákuumban bepároljuk, a maradékot 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldatban szuszpendáljuk és diklór-etánnal /30, 20, 10 ml/ kirázzuk. A szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldatot bepároljuk. A visszamaradó szilárd terméket etanolból kristályosítjuk. Nyerhető: 1,05 gr /88,9 %/ kristályos por. op: 241-243 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

d./ 1,00 gr /2,13 mmól/ 1-etil-1-[2-hidroxi-/etoxi-karbonil-etil/]-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo [2,3-a] kinolizinium perklorátot oldunk 60 ml acetonban, majd az oldatot hozzácsurgatjuk: ~ 1,5 gr 5 %-os csontszemes palládium előhidrogénezett szuszpenziójához. A telítést szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson végezzük. A számított mennyiségű hidrogén /52 ml/ felvétele után /~1 óra/ a katalizátort kiszűrjük és az oldatot vákuumban bepároljuk, A visszamaradó söt oldjuk 7 ml aceton és 7 ml deszt. viz elegyében, az oldatot telített nátrium-karbonát oldattal meglugosítjuk /pH 10-ig/. A kivált fehér csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk. Súlya: 0,70 gr.

Etanolból kristályosítva nyerhető: 0,65 gr /82,8 %/ kristályos termék. op: 242-244 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

Eburnamenin-14-karbonsav-14,15-dihidro-14-hidroxi-etilészter-
/3 α ,14 β ,16 α / vagy: 14,15-dihidro-14-/etoxi-karbonil/-14-
-hidroxi-eburnamenin/3 α ,14 β ,16 α / /127/

[/+/-Vinkaminsav-etil-észter]

a./ 1,00 gr /2,71 mmól/ etil-[3-/1 α -etil-1,2,3,4,5,6,7,12-
-oktahidro-12b α H-indolo [2,3-a]-1-kinolizininil/-2-hidroxi]-
-propionátot /125/ oldunk forrón 50 ml száraz xilolban, hoz-
záadunk: 5,0 gr Fétizon reagenst /114/ és a szuszpenziót 7
órán keresztül keverés közben, visszafolyó hűtő alatt forrás-
ban tartjuk. Az oxidáció 2-3 óra alatt teljesen végbemegy.
A további melegítés során ez először képződő 128 \rightarrow 127 ter-
mékké epimerizálódik.

A reakció előrehaladását VRK segítségével ellenőrizzük.
/Adszorbens: aluminium-/III/-oxid PF₂₅₄ Merck készítmény.
Lapkenés: kloroformos szuszpenzióval történik, futtatószer:
10 ml diklór-metán és 0,05 ml metanol elegye. Előhívás: jó-d-
gőzzel./

Az optimálisnak talált 7 óra után kromatográfiásan a /+/-epi-
vinkaminsav-etil-észter /128/ már alig mutatható ki a reak-
cióelegyben.

A szuszpenzióból a szilárd részt forrón kiszűrjük, a xilolos
oldatot először szobahőfokon, majd jégszekrényben hagyjuk állni.
Kiválik: 0,70 gr /70,2 %/ kromatográfiásan egységes /+/-vinka-
minsav-etil-észter. op: 249-251 C°.

Az olvadáspont xilolból történő ujrakristályosítás után
252-253 C°-ra emelkedik.

Analízis: $C_{22}H_{28}N_2O_3$ /368,46/

	C%	H%	N%
Számított:	71,71	7,66	7,60
Talált :	71,50	7,48	7,75

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 1740 cm^{-1} / >C=O/

b./ 0,15 gr /0,4 mmól/ / \pm /-epivinkaminsav-etil-észtert /128/
összekeverünk 20 ml etanolos nátrium-etiláttal /nátrium-
-etoxid tartalma: 0,17 mmól/. Az anyag először oldódik, majd
az oldatból kristálykiválás indul meg. A kristályokat tartal-
mazó oldatot 5 órán keresztül, nedvességtől elzártan, visz-
szacsepegő hűtő alatt forrásban tartjuk. A szuszpenziót vá-
kuumban bepároljuk, a visszamaradó anyagot deszt. vízzel el-
dörzsöljük. A szilárd részt leszivatjuk, etanollal mossuk.
Nyerhető: 0,12 gr /80,0 %/ kristályos termék. op: 250-252 °C.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt
leírttal.

Eburnamenin-14-karbonsav-14,15-dihidro-14-hidroxi-etilészter-
/3 α ,14 α ,16 α / vagy: 14,15-dihidro-14-/etoxi-karbonil/-14-
-hidroxi-eburnamenin/3 α ,14 α ,16 α / /128/
[/ \pm /-14-epivinkaminsav-etil-észter]

1,00 gr /2,71 mmól/ 125 bázist szuszpendálunk 80 ml absz.
benzolban, hozzáadunk 5,0 gr Fétizon reagenst /114/ és az
elegyet 38 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt keverés
közben forraljuk.

/A reakció előrehaladását kromatográfiásan követhetjük, rész-
leteket lásd: a / \pm /-vinkaminsav-etil-észternél leírva./

Az oldatból a szilárd részt kiszűrjük és szobahőfokon állni hagyjuk. Kiválik: 0,70 gr /70,2 %/ kristályos anyag.

op: 224-226 C°.

Benzolból kristályosítva az olvadáspont 233-235 C°-ra emelkedik.

Analízis: $C_{22}H_{28}N_2O_3$ /368,46/

	C%	H%	N%
Számított:	71,71	7,66	7,60
Talált :	71,91	7,66	7,42

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1742 cm⁻¹ / >C=O/

1./ A reakciótermékek /127/ és /128/ szerkezeti hozzárendelése

Eburnamenin-14-karbonsav-etilészter/3 α ,16 α / vagy: 14-/etoxi-
-karbonil//3 α ,16 α /-eburnamenin /130/

[\pm -Apovinkaminsav-etil-észter]

1,85 gr /5 mmól/ \pm -vinkaminsav-etil-észtert /127/ vagy:
 \pm -epivinkaminsav-etil-észtert /128/ oldunk 70 ml ecetsav-
-anhidridben és az elegyet visszafolyó hűtő alatt 24 órán
keresztül forrásban tartjuk. A sötétszínű oldatot vákuumban
bepároljuk, a maradékot oldjuk 150 ml deszt. vízben és 40
%-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/.
Éterrel /50, 40, 30 ml/ extraháljuk, a szerves oldatot mag-
nézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva nyerhető: 1,70 gr
világossárga olaj. Etanolból kristályosítva elkülöníthető:
1,25 gr /71,7 %/ fehér, kristályos termék. op: 130-132 C°.

Etanolból kristályosítva az olvadáspont 132-134 C°-ra emel-
kedik.

Analízis: C₂₂H₂₆N₂O₂ /350,44/

	C%	H%	N%
Számított:	75,40	7,48	7,99
Talált :	75,47	7,52	7,99

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 1720 cm⁻¹ / >C=O/
1656 cm⁻¹
1610 cm⁻¹ / >C=C< /

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,35 - 3,03 /m, 4H, aromás H/

τ : 3,89 /s, 1H, >C=CH- /

τ : 5,58 /q, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /

τ : 8,98 /t, 3H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ /

Eburnamenin-14-karbonsav-14,15-dihidro-14-hidroxi-metilészter
/3 α ,14 β ,16 α / /21/

[\pm -Vinkamin]

0,45 gr /1,22 mmól/ [\pm -vinkaminsav-etil-észtert /127/ oldunk 10 ml 95 %-os etanolban, hozzáadunk 0,12 gr /3 mmól/ nátrium-hidroxidot 1 ml deszt vízben oldva és az elegyet 5 órán keresztül visszacsepegő hűtő alatt forrásban tartjuk. A reakció befejeztével az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó olajos részt oldjuk 10 ml deszt. vízben és 20 %-os ecetsav oldattal a rendszer pH-ját: 7,0 és 7,5 közé állítjuk. Kapargatásra kiválik: 0,35 gr /84,8 %/ fehér, kristályos por /129/. op: 265-267 C°. [\pm -vinkaminsav.]

0,35 gr [\pm -vinkaminsavat oldunk 35 ml dioxánban, majd rázogatás közben hozzáadunk a sárga szín tartós megmaradásáig éteres diazo-metán oldatot. Szobahőfokon 24 óráig állni hagyjuk, majd jégecettel az oldatot "elszintelenítjük" /pH \sim 5/. Vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajos anyagot deszt. vízzel elkeverjük és 2N nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/. Diklór-metánnal /50, 30, 20, 10 ml/ kirázzuk, a szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva szilárd anyag marad vissza. Xilolból kristályosítva nyerhető: 0,32 gr /74,2 %/ kristályos por. op: 230-232 C°.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az irodalomban /pl: 81/ közölt módon előállított anyaggal.

B/3. Az 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6-hexahidroindolo [3,2-g]-indolizin elektrophil alkilezési reakcióinak tanulmányozása.

1./ A 89 tetraciklusos indolvázeelemet tartalmazó enamin metil-akriláttal és akrilnitrillel kiváltott reakcióinak leírása.

1-Etil-1-/metoxi-karbonil-etil/-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g]indolizinium perklorát /131/

5,00 gr /14,3 mmól/ 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g]indolizinium perklorátot /90/ szuszpendálunk 50 ml diklór-metánban, majd állandó keverés közben, argon atmoszférában hozzácsurgatunk 10 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot és 40 ml deszt. vizet. 10-15 perces keverés után az elkülönülő szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A szárítószerrel leszűrt oldathoz hozzáadunk 5,0 ml /55,3 mmól/ frissen desztillált metil-akrilátot. Az oldatot argon gázzal telítjük és szobahőfokon állni hagyjuk.

Kétnapi állás után /a reakcióelegyben a kiindulási anyag már kromatográfiásan sem mutatható ki!/ az oldatot vákuumban bepároljuk. Visszamarad: 4,55 gr vörös olaj.

A színes olajat oldjuk kevés metanolban, majd az oldatot 70 %-os perklorosav oldattal savanyítjuk /pH 6-ig/.

Hűtőszekrényben történő állás során kiválik: 3,95 gr sárga, kristályos só.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 3,75 gr /59,1 %/
184-186 °C-on olvadó termék.

Analízis: $C_{21}H_{27}N_2ClO_6$ /438,90/

	C%	H%	N%
Számított:	57,46	6,20	6,38
Talalt :	57,59	6,41	6,24

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3300 cm^{-1} /ind-NH/
 1718 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{O}$ /
 1622 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{N}^{(+)}<$ /

1 α -Etil-1-/metoxi-karbonil-etil/-3-metil-1,2,3,4,5,6,11,11b α -
-oktahidroindolo [3,2-g] indolizin perklorát / $\underline{\underline{132}}\cdot\text{HClO}_4$ / és
1 α -etil-1-/metoxi-karbonil-etil/-3-metil-1,2,3,4,5,6,11,11b β -
-oktahidroindolo [3,2-g] indolizin perklorát / $\underline{\underline{133}}\cdot\text{HClO}_4$ /

a./ 2,00 gr /4,56 mmól/ 1-etil-1-/metoxi-karbonil-etil/-3-
 -metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g] indolizinium per-
 klorátot / $\underline{\underline{131}}$ / oldunk 100 ml metanolban és az oldatot hozzá-
 csurgatjuk ~ 1 gr 5 %-os csontszén-es palládium, metanolban
 előhidrogénezett szuszpenziójához. A hidrogénezést szobahő-
 mérsékleten és atmoszférikus nyomáson végezzük. A számított
 mennyiségű hidrogén /109 ml/ felvétele után / ~ 2 óra/ a
 katalizátort leszűrjük és az oldatot vákuumban bepároljuk.
 Visszamarad: 1,85 gr szilárd só.

Metanolból frakcionáltan kristályosítva nyerhető: 0,90 gr
 /44,7 %/ "A" izomer. op: 196-197 $^{\circ}\text{C}$ és 0,25 gr /12,4 %/ "B"
 izomer. op: 235-236 $^{\circ}\text{C}$ /bomlás közben/.

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{ClO}_6$ /440,91/

		C%	H%	N%
Számított:		57,20	6,63	6,35
Talált	"A" izomer:	57,18	6,54	6,29
	"B" izomer:	57,08	6,78	6,39

I.R. szinkép: /KBr/

	"A" izomer	"B" izomer
\checkmark_{\max} :	3430 cm^{-1} /ind-NH/	3410 cm^{-1} /ind-NH/
	1745 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{O}$ /	1750 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{O}$ /

b./ 4,90 gr /11,2 mmól/ 131 perklorát sót szuszpendálunk 100 ml metanolban, majd 0 C°-ra lehűtve keverés közben apró részletekben hozzáadunk 4,00 gr /116 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd az oldatot 5N sósav oldattal megsavanyítjuk /pH 3-ig/. Vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajos részt szuszpendáljuk 50 ml deszt. vízben és diklór-etánt /50 ml/ adva hozzá keverés közben 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/. Az elkülönülő organikus részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Az oldatot bepárolva olajos konzisztenciájú anyag marad vissza. Oldjuk kevés metanolban, majd 70 %-os perklorásvoldatot adunk hozzá /a rendszer pH-ja: 5-6 közé álljon be!/. Kapargatásra kiválik: 2,55 gr szintelen só.

Metanolból frakcionáltan kristályosítva nyerhető: 1,55 gr /31,5 %/ 196-197 C°-on olvadó termék /"A" izomer/ és 0,20 gr /4,1 %/ "B" izomer. op: 232-235 C° /bomlás közben/.

A termékek minden tulajdonságukban megegyeznek az a./ pont alatt leírttal.

c./ 0,25 gr /0,73 mmól/ 132 vagy 133 bázist oldunk 5 ml metanolban, hozzáadunk: 1,80 ml konc. kénsavat és a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt forrásban tartjuk. A reakció befejeztével az oldatot jégreöntjük, majd 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk és diklór-etánnal /30, 20 ml/ kirázzuk. Az elkülönülő szerves részt magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oldjuk kevés metanolban és 70 %-os perklorásvoldattal savanyítjuk /pH 6-ig/. Kiválik: 0,25 gr sókeverék. Metanolból frakcionáltan kristályosítva elkülöníthető: 0,10 gr /31,2 %/ "A" izomer /op: 195-197 C°/ és: 0,05 gr /15,6 %/ "B" izomer. /op: 233-235 C° /bomlás közben./

A termékek minden tulajdonságukban megegyeznek az a./ pont alatt leírttal.

d./ 0,80 gr /2,61 mmól/ 132 vagy: 133 bázist oldunk 25 ml, 0 C°-on sósav gázzal telített metanolban és 3 napig szobahőfokon állni hagyjuk, majd 10 órán keresztül visszacsepegő hűtő alatt forrásban tartjuk. Vákuumban az oldószert ledesztilláljuk, a visszamaradó sót oldjuk 50 ml deszt. vízben. Hozzáadunk 30 ml diklór-etánt és keverés közben 2N nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/.

A szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: olaj marad vissza. Minimális mennyiségű metanolban oldjuk és 70 %-os vizes perklórsav oldattal pH 6-ig savanyítjuk. Kapargatásra kiválik: 0,50 gr só keverék.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 0,30 gr /21,9 %/ "A" izomer /op: 195-197 C°/ és 0,05 gr /4,4 %/ "B" izomer /op: 234-236 C° /bomlás közben/./

A termékek minden tulajdonságukban megegyeznek az a./ pont alatt leírttal.

1-Etil-1-/ciano-etil/-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo-
[3,2-g]indolizinium perklorát /134/

10,00 gr /28,6 mmól/ 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo[3,2-g]indolizinium perklorátot /90/ szuszpendálunk 100 ml diklór-metánban, majd állandó keverés közben argon atmoszférában hozzácsurgatunk 20 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot és 80 ml deszt. vizet. 15 perces keverés után az elkülönülő szerves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A szárítószerről leszűrt oldathoz hozzáadunk: 10,0 ml /142 mmól/ frissen desztillált akrilnitrilt. Az oldatot argon gáz-

zal telítjük és szobahőfokon állni hagyjuk.

Háromnapi állás után az oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó vörös olajat kevés metanolban oldjuk, majd 70 %-os perklórsav oldattal pH 6-ig savanyítjuk. Kapargatásra kristályosodik. Elkülöníthető: 9,35 gr sárga, kristályos só. op: 206-208 °C.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 8,75 gr /76,1 %/ analitikailag tiszta termék. op: 208-209 °C.

Analízis: $C_{20}H_{24}N_3ClO_4$ /405,86/

	C%	H%	N%
Számított:	59,18	5,96	10,35
Talált :	58,99	6,05	10,07

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 3290 cm^{-1} /ind-NH/
2295 cm^{-1} /-C \equiv N/
1625 cm^{-1}
1600 cm^{-1} / $\overset{(+)}{>C=N}<$ /

1 α -Etil-1-/ciano-etil/-3-metil-1,2,3,4,5,6,11,11b α -oktahidro-indolo [3,2-g]indolizin /135/ és 1 α -etil-1-/ciano-etil/-3-metil-1,2,3,4,5,6,11,11b β -oktahidroindolo [3,2-g]indolizin /136/

a./ 2,00 gr /4,92 mmól/ 134 perklorát sót oldunk 200 ml metanolban és az oldatot hozzácsurgatjuk ~1 gr 5 %-os csontszén-palládium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A telítést szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson végzzük. A számított mennyiségű hidrogén /119 ml/ felvétele után /~4 óra/ a katalizátort kiszűrjük és az oldatot vákuumban bepároljuk. Visszamarad: 1,55 gr szilárd anyag. Oldjuk 100 ml deszt. vízben, hozzáadunk 80 ml diklór-etánt és 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. Összemérés után a szer-

ves részt elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva olaj marad vissza. Etanollal eldörzsölve szét-esik, leszivatva nyerhető: 1,05 gr szilárd anyag.

Etanolból frakcionáltan kristályosítva elkülöníthető:
0,55 gr /36,4 %/ 195-196 °C-on olvadó "A" izomer és 0,15 gr /9,9 %/ 145-146 °C-on olvadó "B" izomer.

Analízis:	$C_{20}H_{25}N_3$	/307,42/	
	C%	H%	N%
Számított:	78,13	8,20	13,67
Talált "A" izomer:	78,39	8,40	13,58
"B" izomer:	78,35	8,23	13,54

I.R. szinkép: /KBr/	"A" izomer	"B" izomer
\checkmark_{\max} :	3390 cm^{-1} /ind-NH/	3380 cm^{-1} /ind-NH/
	2305 cm^{-1} /-C≡N/	2295 cm^{-1} /-C≡N/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

"A" izomer	"B" izomer
τ : 2,05 /s, 1H, ind-NH/	τ : 2,18 /s, 1H, ind-NH/
τ : 2,38-2,98 /m, 4H, aromás H/	τ : 2,36-2,94 /m, 4H, aromás H/
τ : 9,25 /t, 3H, $-CH_2-\underline{CH_2}$ /	τ : 5,82 /s, 1H, anellációs H/

b./ 3,50 gr /8,66 mmól/ 1-etil-1-/ciano-etil/-3-metil-1,2,3,-5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g]indolizinium perklorátot /134/ szuszpendálunk 200 ml metanolban, lehütjük 0 °C-ra és keverés közben apró részletekben hozzáadunk: 3,00 gr /79,2 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után 30 percig utánkeverünk, majd a rendszert 5N sósav oldattal pH 3-ig savanyítjuk. Vákuumban 20 ml oldattérfogatig beszűkítjük, hozzáadunk 200 ml

deszt. vizet és 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk /pH 10-11-ig/. Diklór-etánnal /30, 20, 10 ml/ kirázzuk. Az organikus részt magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. A visszamaradó olajat etanollal eldörzsöljük, elkülöníthető: 1,90 gr kristályos termék. op: 148-150 C°.

Etanolból frakcionáltan kristályosítva nyerhető: 0,95 gr /35,7 %/ "A" izomer /op: 195-196 C°/ és 0,30 gr /11,2 %/ "B" izomer /op: 145-146 C°/.

A termékek minden tulajdonságukban megegyeznek az a./ pont alatt leírttal.

2./ Az 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidroindolo[3,2-g]-indolizin reakciójának vizsgálata metil-/2-bróm-akrilát/-tal és 2-klór-akrilnitrillel. A 14,15-dihidro-D-nor-eburnamenin váz felépítése.

3,4-Dehidro-14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-18-metil-D-nor-eburnamenin perklorát /138/

a./ 5,00 gr /14,3 mmól/ 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo[3,2-g]indolizinium perklorátot /90/ szuszpendálunk 50 ml diklór-metánban, majd argon atmoszférában, állandó keverés közben hozzácsurgatunk 10 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot és 40 ml deszt. vizet. Néhány perces keverés után az elkülönülő organikus részt elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A szárítószerről leszűrt oldathoz hozzáadunk: 5 ml frissen desztillált metil-/2-bróm-akrilát/-ot, /110/ argon gázzal telítjük és szobahőfokon állni hagyjuk.

Kétnapi állás után az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó vörös olajat oldjuk kevés metanolban és 70 %-os vizes perklorosav oldattal pH 6-ig savanyítjuk. Állás során kiválik: 3,85 gr kristályos por. Metanolból kristályosítva nyerhető: 3,50 gr /56,5 %/ analitikailag tiszta só.
op: 220-222 C° /bomlás közben/.

Analizis: $C_{21}H_{25}N_2ClO_6$ /436,88/

	C%	H%	N%
Számított:	57,73	5,76	6,41
Talált :	57,65	5,56	6,69

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1735 cm⁻¹ / >C=O/
1672 cm⁻¹ / >C=N⁽⁺⁾</
1608 cm⁻¹

b./ 0,20 gr /0,58 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-ciano-18-metil-D-nor-eburnamenin kloridot /140/ oldunk 15 ml, 0 C°-on sósavgázzal telített metanolban és szobahőfokon három napig állni hagyjuk.

A továbbiakban az oldatot 12 órán keresztül visszacsepegő hűtő alatt forrásban tartjuk, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajat oldjuk metanolban és 0,20 ml 70 %-os perklórsav oldatot adva hozzá kristályosodni hagyjuk. Elkülöníthető: 0,2 gr /78,2 %/ sárga, kristályos termék.
op: 219-221 C° /bomlás közben/.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-18-metil-D-nor-eburnamenin
perklorát /139·HClO₄/

a./ 2,00 gr /4,58 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-/metoxi-karbonil/-18-metil-D-nor-eburnamenin perklorátot /138/ oldunk 300 ml metanolban és az oldatot hozzácsurgatjuk ~1 gr 5 %-os csontszénés palládium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A telítést szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson végezzük. A számított mennyiségű hidrogén /110 ml/ felvétele után /~3 óra/ a hidrogénezés befejeződik. A katalizátort kiszűrjük, és az oldatot vákuumban bepároljuk. Visszamarad: 1,85 gr szilárd anyag.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 1,45 gr /72,2 %/ fehér, kristályos por.
op: 237-238 C°.

Analizis: $C_{21}H_{27}N_2ClO_6$ /438,90/

	C%	H%	N%
Számított:	57,46	6,20	6,38
Talált :	57,28	6,17	6,15

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 1762 cm^{-1} / $>C=O$ /

A perklorát sóból fölszabadított bázis N.M.R. szinképe:
/deuterokloroformban/

τ : 2,28 - 3,00 /m, 4H, aromás H/

τ : 5,18 /t, 1H, $>N-\overset{|}{\text{CH}}-\text{COOCH}_3$ /

τ : 5,88 /s, 1H, $>N-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ /

τ : 6,20 /s, 3H, $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CH}_3$ /

b./ 2,3 gr /5,28 mmól/ 138 perklorát sót szuszpendálunk 80 ml metanolban, lehütjük $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra és keverés közben hozzáadunk 2,00 gr /52,9 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd 5N sósavoldattal a keveréket megsavanyítjuk /pH 3-ig/ és vákuumban 10 ml oldattérfogatig beszűkítjük. Hozzáadunk 80 ml deszt. vizet és 50 ml diklór-etánt, majd 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. Az összerázás után elkülönülő szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: olaj marad vissza. Oldjuk kevés metanolban és 70 %-os perklórsav oldattal perklorát sót választunk le. Elkülöníthető: 1,50 gr kristályos termék. op: $235-237\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 1,00 gr /43,4 %/ analitikailag tiszta só. /op: $237-238\text{ }^{\circ}\text{C}$ /

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

3,4-Dehidro-14,15-dihidro-14-ciano-18-metil-D-nor-
-eburnamenin klorid /140/

3,00 gr /8,52 mmól/ 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidro-indolo[3,2-g]indolizinium perklorátot /90/ szuszpendálunk 30 ml diklór-metánban, majd argon atmoszférában, állandó keverés közben hozzácsurgatunk 6 ml 2N nátrium-hidroxid oldatot és 25 ml deszt. vizet. Negyedórai keverés után az elkülönülő szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk.

A szárítószerrel leszűrt oldathoz hozzáadunk: 3,0 ml 2-klór-akrilnitrilt /MERCK készítmény/. Az oldatot argon gázzal telítjük és szobahőfokon állni hagyjuk.

Néhány órai állás után kristálykiválás indul meg, ami három nap után tekinthető befejeződöttnek. A szilárd sötét leszívátjuk, mossuk kevés diklór-metánnal. Súly: 1,70 gr.
op: 228-231 C° /bomlás közben/.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 1,20 gr /41,7 %/
zöldes-sárga kristályos por. op: 230-232 C° /bomlás közben/.

Analízis: $C_{20}H_{22}N_3Cl$ /339,85/

	C%	H%	N%
Számított:	70,67	6,52	12,36
Talált :	70,57	6,47	12,40

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 2360 cm⁻¹ /-C≡N/
1620 cm⁻¹
1605 cm⁻¹ />C=N<⁽⁺⁾/

14,15-Dihidro-14-ciano-18-metil-D-nor-eburnamenin perklorát
/141/

a./ 1,00 gr /2,96 mmól/ 3,4-dehidro-14,15-dihidro-14-ciano-18-metil-D-nor-eburnamenin kloridot /140/ oldunk 60 ml metanolban és a zöldes-sárga oldatot hozzácsurgatjuk ~ 0,5 gr 5 %-os csontszénés palládium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A telítést szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson végezzük. A számított mennyiségű hidrogén /71 ml/ felvétele után /~1 óra/ a hidrogénezés befejeződik. A katalizátort kiszűrjük és az oldatot kb: 5 ml oldattérfogatig betöményítjük. Hozzáadunk: 0,50 ml 70 %-os perklórsav oldatot és szobahőfokon állni hagyjuk. Kapargatásra kristályosodik. Elkülöníthető: 0,85 gr fehér, kristályos termék.
op: 238-240 C°.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 0,80 gr /66,6 %/ analitikailag tiszta só. op: 239-241 C°.

Analízis: $C_{20}H_{24}N_3ClO_4$ /405,87/

	C%	H%	N%
Számított:	59,18	5,96	10,35
Talált :	59,11	5,78	10,08

I.R. szinkép: /KBr/ \checkmark_{\max} : 2285 cm^{-1} /-C≡N/

b./ 1,20 gr /3,54 mmól/ 140 kloridot oldunk 60 ml metanolban, lehütjük 0 C°-ra és keverés közben hozzáadunk apró részletekben 1,00 gr /26,4 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd a keveréket 5N sósav oldattal savanyítjuk /pH 3-ig/ és vákuumban 10 ml oldattérfogatig beszűkítjük. Hozzáadunk 50 ml deszt. vizet és 40 ml diklór-etánt, majd 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal

lúgosítjuk /pH 10-ig/. Összerázás után elkülönülő szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: szilárd maradékot nyerünk.

Oldjuk metanolban, majd 70 %-os perklórsav oldatot adunk hozzá. Állás során kristályosodik. Elkülöníthető: 0,90 gr /62,8 %/ kristályos só. op: 239-241 °C.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

3./ A 89 gyűrűs enamin reakciója metil-[2-/acetyl-oxi/-
-akrilát]-tal. A vinkamin "D-nor" gyűrűanalogonjának
kiepítése.

1-Etil-1-{[2-/acetyl-oxi/]-/metoxy-karbonil-etil/}-3-metil-
-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g]indolizinium perklorát
/142/

5,00 gr /14,3 mmól/ 1-etil-3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidro-
indolo [3,2-g]indolizinium perklorátot /90/ szuszpendálunk
50 ml diklór-metánban, majd argon atmoszférában állandó ke-
verés közben hozzacsurgatunk 10 ml 2N nátrium-hidroxid olda-
tot és 40 ml deszt. vizet. Néhány perces keverés után az
elkülönülő organikus részt elválasztjuk, magnézium-szulfát-
tal szárítjuk.

A szárítószerrel leszűrt oldathoz hozzáadunk: 5 ml frissen
desztillált metil-[2-/acetyl-oxi/-akrilát]-ot. /113/, argon
gázzal átöblítjük és szobahőfokon állni hagyjuk. 24 órai
állás után az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamará-
dó kenőcsös anyagot petroléterrel /háromszor 10 ml/ eldör-
zsöljük. A megszilárduló maradékot oldjuk kevés metanolban
és 70 %-os vizes perklórsav oldatot adunk hozzá /pH be-
állítás 6-ra!/ és kristályosodni hagyjuk. Hűtőszekrénybe
telve a kristálykiválás gyarapítható. Elkülöníthető: 3,00
gr sárga, porszerű anyag.

Metanolból kristályosítva nyerhető: 2,40 gr /33,8 %/
kristályos só. op: 190-192 C°.

Analízis: $C_{23}H_{29}N_2ClO_8$ /496,93/

	C%	H%	N%
Számított:	55,58	5,88	5,63
Talált :	55,43	5,73	5,73

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3320 cm^{-1} /ind-NH/
 1750 - 1720 cm^{-1} /széles sáv $>\text{C}=\text{O}/$
 1625 cm^{-1} / $>\text{C}=\text{N}^{(+)}</math> /$

Metil- 3-/1-etil-3-metil-1,2,3,4,5,6,11,11b-oktahidroindolo-
[3,2-g]-1-indolizininil/-2-hidroxi]-propionát /144/

a./ 3,65 gr /7,37 mmól/ 1-etil-1 { [2-/acetyl-oxi/] -/metoxi-
 -karbonil-etyl/ } -3-metil-1,2,3,5,6,11-hexahidroindolo [3,2-g]-
 indolizinium perklorátot /142/ oldunk 100 ml metanolban és
 az oldatot hozzacsurgatjuk $\sim 1,5$ gr 5 %-os csontszénés pallá-
 dium, metanolban előhidrogénezett szuszpenziójához. A katali-
 tikus telítést szobahőfokon és atmoszférikus nyomáson végez-
 zük. A számított mennyiségű hidrogén /177 ml/ felvétele után
 / ~ 5 óra/ a hidrogénezés befejeződik. A katalizátort az ol-
 datból kiszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. Az "üvegszerű"
 maradékot oldjuk 100 ml, 0 $^{\circ}\text{C}$ -on sósavgázzal telített meta-
 nolban és visszafolyó hűtő alatt 3 órán keresztül forraljuk.
 A sárgás-barna színű oldatot vákuumban bepároljuk, a vissza-
 maradék, megszilárdulásra hajlamos anyagot oldjuk 20 ml aceton-
 ban. Hozzáadunk: 80 ml deszt. vizet és telített nátrium-kar-
 bonát oldattal pH 10-ig lúgosítjuk. Kiválik: 1,30 gr szilárd
 bázis. Metanolból kristályosítva nyerhető: 0,95 gr /36,3 %/
 fehér, kristályos por. op: 193-195 $^{\circ}\text{C}$.

Ujrakristályosítva /metanolból/ az analitikailag tiszta ter-
 mék olvadáspontja: 195-196 $^{\circ}\text{C}$ -ra emelkedik.

Analízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ /356,45/

	C%	H%	N%
Számított:	70,76	7,92	7,86
Talált :	70,78	7,96	8,07

I.R. szinkép: /KBr/ ν_{\max} : 3280 cm^{-1} /ind-NH/
1748 cm^{-1} />C=O/

N.M.R. szinkép: /deuterokloroformban/

τ : 2,03 /s, 1H, ind-NH/
 τ : 2,32 - 2,98 /m, 5H, aromás H és -OH/
 τ : 5,78 /s, 1H, $\text{>N}-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ /
 τ : 6,16 /s, 1H, anellációs H/
 τ : 6,38 /s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_2$ /

b./ 2,75 gr /5,53 mmól/ $\frac{142}{100}$ perklórát söt oldunk 100 ml metanolban, lehütjük 0 $^{\circ}\text{C}$ -ra és állandó keverés közben apró részletekben /~1 óra alatt/ hozzáadunk 2,00 gr /52,9 mmól/ nátrium-bór-hidridet. A beadagolás után még 1 órát utánkeverünk, majd a keveréket 5N sósavoldattal pH 3-ig savanyítjuk. Vákuumban 20 ml oldattérfogatig beszűkítjük, hozzáadunk 50 ml deszt. vizet és 50 ml diklór-etánt. 40 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, az összerázás után elkülönülő szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: 2,35 gr "üveges" maradék nyerhető.

Oldjuk 45 ml absz. metanolban, majd hozzáadunk 0,06 gr /1,11 mmól/ nátrium-metilátot és az elegyet 2 órán keresztül 50-55 $^{\circ}\text{C}$ -os fürdőn visszacsepegő hűtő alatt melegítjük. A lehűlő oldatot jégcettel savanyítjuk /pH 6-ig/ és vákuumban bepároljuk. A maradékot oldjuk 50 ml diklór-etánban, hozzáadunk 40 ml deszt. vizet és 2N nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk. Összerázás után elkülönülő szerves részt elválasztjuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Bepárolva: olaj marad vissza. Metanolból kristályosítva nyerhető: 0,40 gr /20,3 %/ fehér, kristályos por.

A termék minden tulajdonságában megegyezik az a./ pont alatt leírttal.

14,15-Dihidro-14-/metoxi-karbonil/-14-hidroxi-18-metil-
-D-nor-eburnamenin /145/

0,90 gr /2,53 mmól/ metil-[3-/1-etil-3-metil-1,2,3,4,5,6,-
11,11b-oktahidroindolo [3,2-g]-1-indolizinil/-2-hidroxi]-
propionátot /144/ oldunk 40 ml száraz xilolban, hozzáadunk
4,50 gr Fétizon reagenset /114/ és argon atmoszférában
visszafolyó hűtő alatt 3 órán keresztül forrásban tartjuk.
/A reakció előrehaladását kromatográfiásan követjük. Rész-
leteket lásd: a /+/-vinkaminsav-etil-észternél leírva./
A forró oldatot szűrjük, a szilárd részt kétszer 20 ml for-
ró xilollal mossuk és az enyhén barnaszínű oldatot vákuum-
ban bepároljuk. A visszamaradó olajat metanolból kristályosít-
juk. Elkülöníthető: 0,45 gr drapp, kristályos termék.
op: 174-176 C° /bomlás közben/.

Az anyagot metanolból ujrakristályosítva hozhatjuk analiti-
kailag tiszta állapotba. Nyerhető: 0,35 gr /39,4 %/ világos-
színű kristályos por. op: 188-190 C° /bomlás közben/.

Analízis: $C_{21}H_{26}N_2O_3$ /354,43/

	C%	H%	N%
Számított:	71,16	7,39	7,90
Talált :	71,10	7,54	8,01.

I.R. szinkép: /KBr/ $\sqrt{\text{max}}$: 1738 cm⁻¹ / >C=O/

_____ . _____

Az ultraibolya szinképek UNICAM SP 700, az infravörös szin-
képek SPEKTROMOM 2000, a mágneses magrezonancia szinképek
PERKIN-ELMER R12 készüléken készültek.

Ö s s z e f o g l a l á s

Az indolvázias alkaloidok között előkelő helyet elfoglaló vinkamin szintetikus felépítésére számos próbálkozás látott napvilágot. A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő Alkaloidkémiai Kutató Csoport egyszerű és sztereospecifikus módszert dolgozott ki a nevezett alkaloid előállítására.

A több oldalról történő, szintetikus megközelítés során néhány olyan érdekes és értékes mellékvágányra leltünk, aminek kiaknázásával nagymértékben szélesedett az alkaloidcsalád alapvázának egyszerű és jól reprodukálható felépítése.

1./ A racionális szintézis megvalósítására csak a kulcsvegyületként alkalmazott 1-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-12H-indolo[2,3-a]kinolizinium perklorát, illetve az azzal korrespondeáló "enamin" egyszerű kiépítése után gondolhatunk.

Triptaminból kiindulva több szintézisút adta lehetőséget próbáltunk ki a célvegyület iparilag is realizálható megközelítése kapcsán.

Sikerült malonészter származékból jó hozammal elkülönítenünk a 2-etil-5-pentanolidot, aminek jó acilezőképességét kihasználva építettük ki a 2-etil-5-hidroxi-pentanoil-triptamidot. A savamid jellegű származék foszforil-kloridos ciklizáció eredményeként alakítható át indolo-kinolizin enaminná. Ezen egyszerű reakciót a vinkamin szintézisünk intermedier termékének iparilag is megvalósított formája. A vázlatosan föltüntetett szintézis során olyan érdekes megfigyelést végeztünk, hogy a 2-etil-5-pentanolid csak a diszubsztituált malonészter származék lúgos hidrolizise és azt követő, mele-

gitéssel egybekötött savanyítása folyamán építhető ki. Ha a folyamatot kénsavas milióban végezzük, akkor gyűrűszükülés eredményeként 2-etil-4-pentanolidhoz jutunk el.

Hasonló átalakulás volt tapasztalható az 5-pentanolid származék 50 s %-nál töményebb kénsavval való kezelésekor is.

A 4-pentanolid egyed szerkezetét fizikai és kémiai módszerekkel egyértelműen igazoltuk.

Az indolo-kinolizin enamint a fentiekben vázolt út mellett 1- $\left[\frac{3}{\text{indolil}} \right]$ -etil-3-etil-2-piperidonból, illetve 3,4-dihidro- β -karbolin származékból is fölépítettük. Sikerült továbbá a fentiekben taglalt reakciósort kiszélesítenünk és más /n-butil/ származékkal is elvégezni a bemutatott átalakításokat.

Ugyancsak sikerként könyvelhető el a 2-etil-4-pentanolidból történő 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidroindolo $\left[\frac{3}{2-g} \right]$ -indolizin felépítése is.

2./ A továbbiakban - a könnyen hozzáférhető - 1-alkil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-12H-indolo $\left[\frac{2}{3-a} \right]$ kinolizin származékok elektrofil alkilezési reakcióit vizsgáltuk meg. Elképzelésünk szerint először az ideális partnernek minősülő metil-akriláttal, illetve akrilnitrillel végeztük el a nevezett reakciókat.

Bizonyítottuk /fizikai módszerekkel/ az addíciós származékok szerkezetét, majd a telítés során nyert oktahidro-indolo-kinolizin származékok korrelatív szerkezeti hozzárendelését is elvégeztük.

A két hexahidro-indolokinolizin származék telítése közötti különbség igen figyelemreméltó. Ugyanis a metil-akrilátos addukt két, még az akrilnitriles egy oktahidro-indolokinolizin származékot eredményezett. A jelenség okát térkémiai úton értelmeztük.

További érdekesség volt megfigyelhető az indolo-kinolizin enamin metil-/2-bróm-akrilát/-tal, illetve 2-klór-akril-nitrillel megvalósított reakciójában.

A reakciópartnerek diklór-metános oldatának színváltozása rendhagyó, az oldószer eltávolítása után a maradékból jó nyeredékkal volt izolálható a 3,4-dehidro-14,15-dihidro eburnamenin származék.

Értelmezhető a reakció oly módon, ha feltételezzük, hogy a fentiekben interpretált elektrofil addíciós alkilezés mellett az indolgyűrű nitrogén atomjának nukleofil támadása következtében jutunk el a pentaciklusos származékhoz.

A dehidro származékok egyértelműen /H-etil csoport vonatkozásában transz származékokat eredményezve/ telíthetők. Korrelatív szerkezetigazolás eredményeképpen a nyert egységek szerkezetét egyértelműen adtuk meg.

3./ Az elektrofil alkilezési reakciók lehetőségeit tovább szélesítve sikerült olyan reakciópartnert találnunk /etil-[2-/acetyl-oxi/-akrilát]/, mellyel az előzőekben bemutatott elektrofil addíciót és az azt követő sztereoszelektív telítést és dezacetylizést megvalósítva olyan előnyös oldallancot tartalmazó oktahidro-indolokinolizin származékhoz jutottunk el, mely alkalmas oxidálószer /Fétizon reagens/ jelenlétében pentaciklusos, alkaloidszerű vegyületekhez vezet el.

Ily módon elsőként sikerült megvalósítanunk a racém vinkaminsav-etyl-észter, illetve a racém 14-epivinkaminsav-etyl-észter totálszintézisét.

A nevezett származékok egyértelmű szerkezeti hozzárendelését annak vinkaminná, illetve 14-epivinkaminná való alakításával valósítottuk meg.

4./ A továbbiakban megkíséreltük a bemutatott reakciókat más /nevezetesen: 1-etil-3-metil-2,3,4,5,6,11-hexahidroindolo[3,2-g]indolizin/ enaminnal is megvalósítani. A várakozásnak megfelelően a vizsgált alkilezési reakciók az előző modellhez hasonlóan vihetők végbe.

Rendhagyó viselkedést tapasztaltunk azonban az akrilnitril addíciós származékának telítése kapcsán. A hattagú gyűrűelemet tartalmazó származékkal /lásd: előbb/ ellentétben ezen esetben két jól definiált telített egyedhez jutottunk el. Az eltérő viselkedés térkémiailag jól értelmezhető.

Nyitott kérdésként kezelendő azonban a metil-/2-hidroxi/-propionát oldalláncot tartalmazó oktahidro-indolizin származék oxidatív viselkedése.

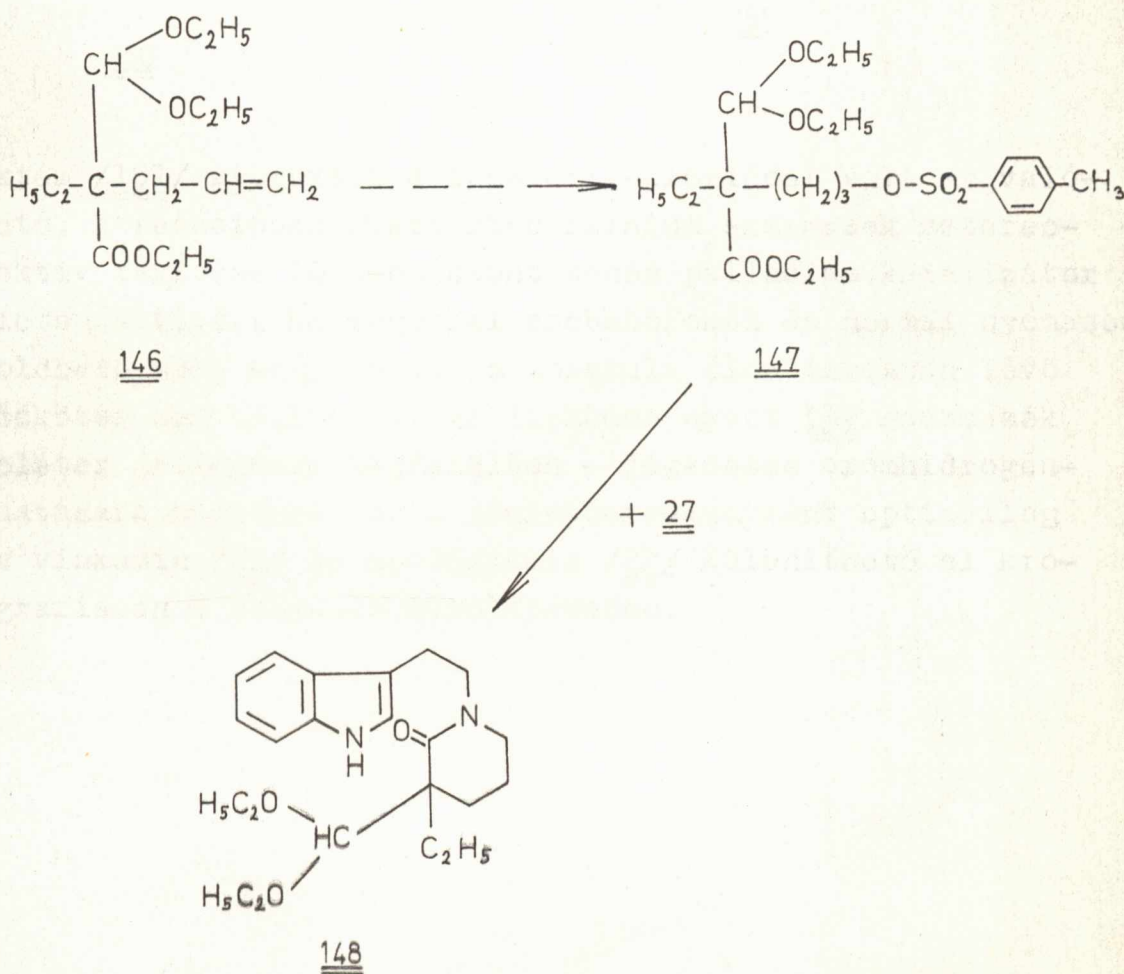
A várakozással ellentétben csak egy pentaciklusos D-nor-dihidro-eburnamenin származékhoz jutottunk el.

Nem sikerült a szokásos módokon a nevezett származékon epimerizációt kiváltanunk, így a vinkamin D-nor gyűrűanalogonjának pontos térszerkezetét a rendelkezésünkre álló adatok birtokában nem tudjuk megadni.

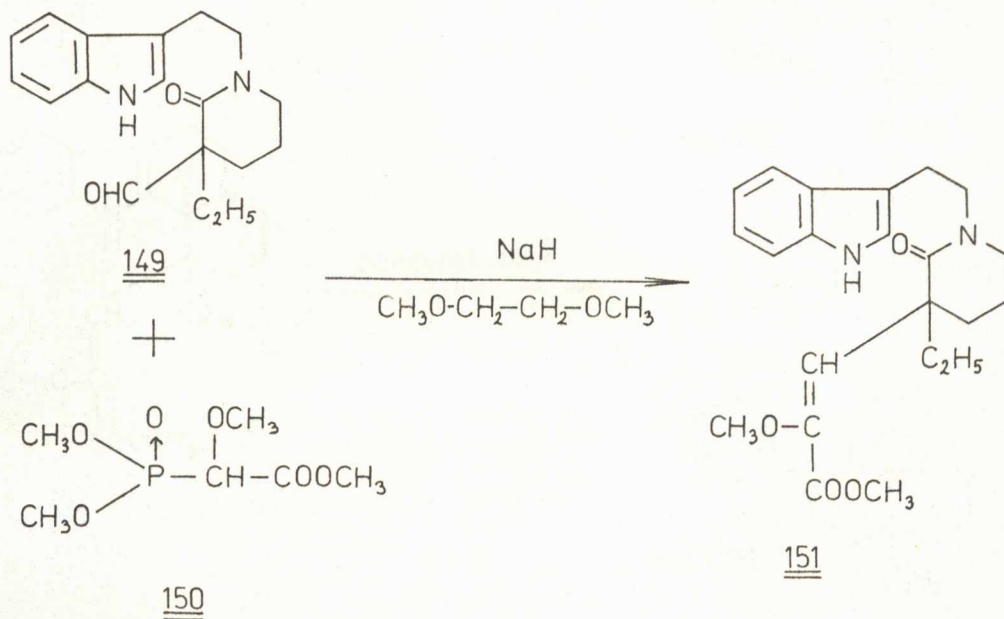
Irodalmi kiegészítés.

A vinkamin és vázanalagonjainak figyelemreméltó biológiai aktivitása a nevezett származékokkal foglalkozó kémiai közlemények számát is nagymértékben megnövelte. A disszertáció irodalmi részének lezárása után /1973. december/ a család névadó alkaloidjának három jelentős szintézise került publikálásra. Az aktualitásra leginkább az a jellemző, hogy a szintézisek a legnagyobb gyógyszeripari vállalatok szabdalmaiként, illetve anyagi támogatásában láttak napvilágot.

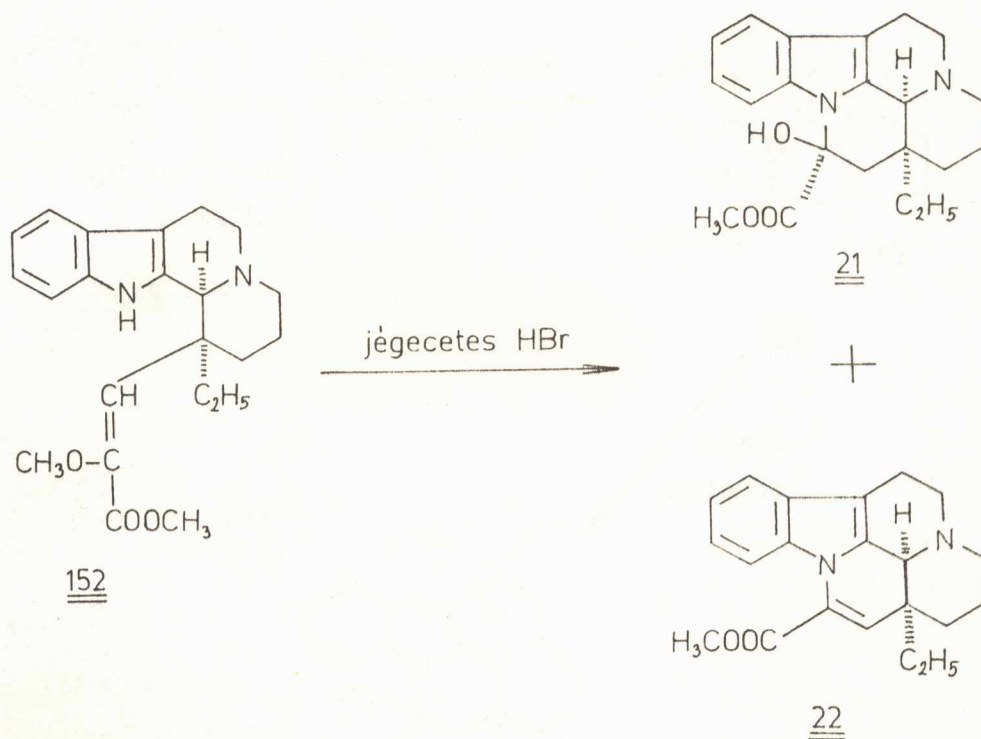
W. Oppolzer és munkatársai /Sandoz AG./ /122/ optikailag aktív etil-allil-malonaldehidsav-dietilacetálból /146/ több lépésben építették föl a 147 származékot, amit triptaminnal /27/ reagáltatva nyerték a 148 piperidon egyedet.



A továbbiakban a 148 dietil-acetálból fölszabadított 149 formil-származékot dimetil-foszfono-metoxi-ecetsav-metil-észterrel /150/ reagáltatva nyerték a 151 telítetlen észtert.



A laktám /151/ gyűrűzárása foszforil-kloriddal volt megvalósítható. A reakcióban nyert kinolizinium származék sztereo-szelektív telítése 10 %-os csontszénese palládium katalizátor felületén aktivált hidrogénnel szobahőfokon és normál nyomáson úgy oldható meg, hogy közben a molekula oldalláncában lévő kettőskötés nem telítődik. Az ily módon nyert 152 származék -anoléter jellegének megfelelően - jégecetes brómhidrogén-sav hatására hasítható és a reakcióeredményként optikailag aktív vinkamin /21/ és apovinkamin /22/ különíthető el kromatográfiásan a folyamat zárólépésében.



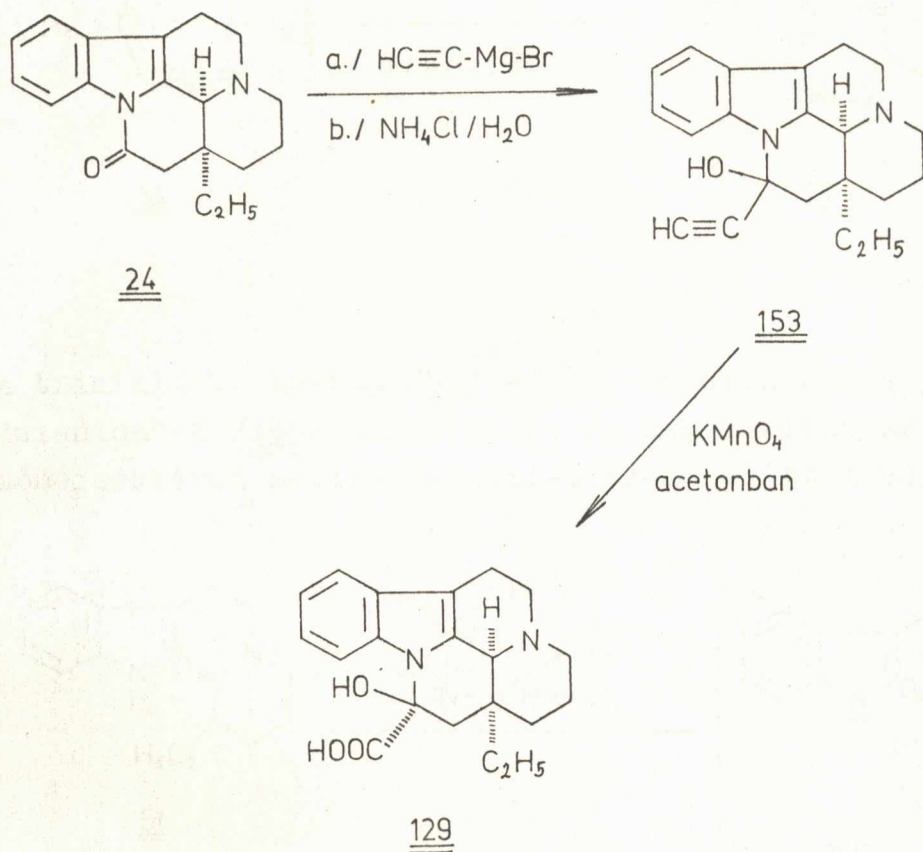
A szabadalomban a szerzők leírják a racém származékok, továbbá a másik két antipód /a /-/-vinkamin és a /+/-apovinkamin/ előállítását is.

Érdekességként emlitem meg, hogy a reakciósor utolsó lépésében /152 \rightarrow 21 + 22/ csak identifikálják a termékeket, a nyeredékről nem tesznek említést.

J. Martel és G. Costerousse /ROUSSEL-UCLAF/ /123, 124/ /-/-eburnamoninból /24/ építi ki a /+/-vinkamint /21/.

Első lépésként a 24 \rightarrow 153 átalakítást etinil-magnézium-bromiddal hajtják végre, az oldalláncában hármas kötést

tartalmazó eburnán származékot acetonos oldatban kálium-permanganáttal oxidálják /+/-vinkaminsavvá /129/.

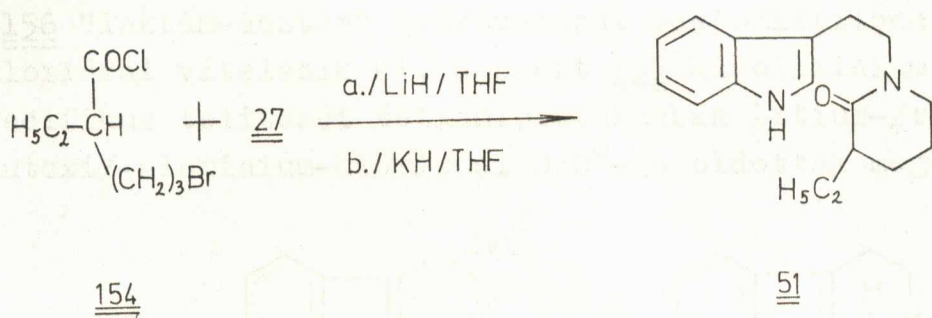


A /+/-vinkaminsav önmagában ismert módon /diazo-metánnal/ diklór-metán oldószerben volt /+/-vinkaminná alakítható.

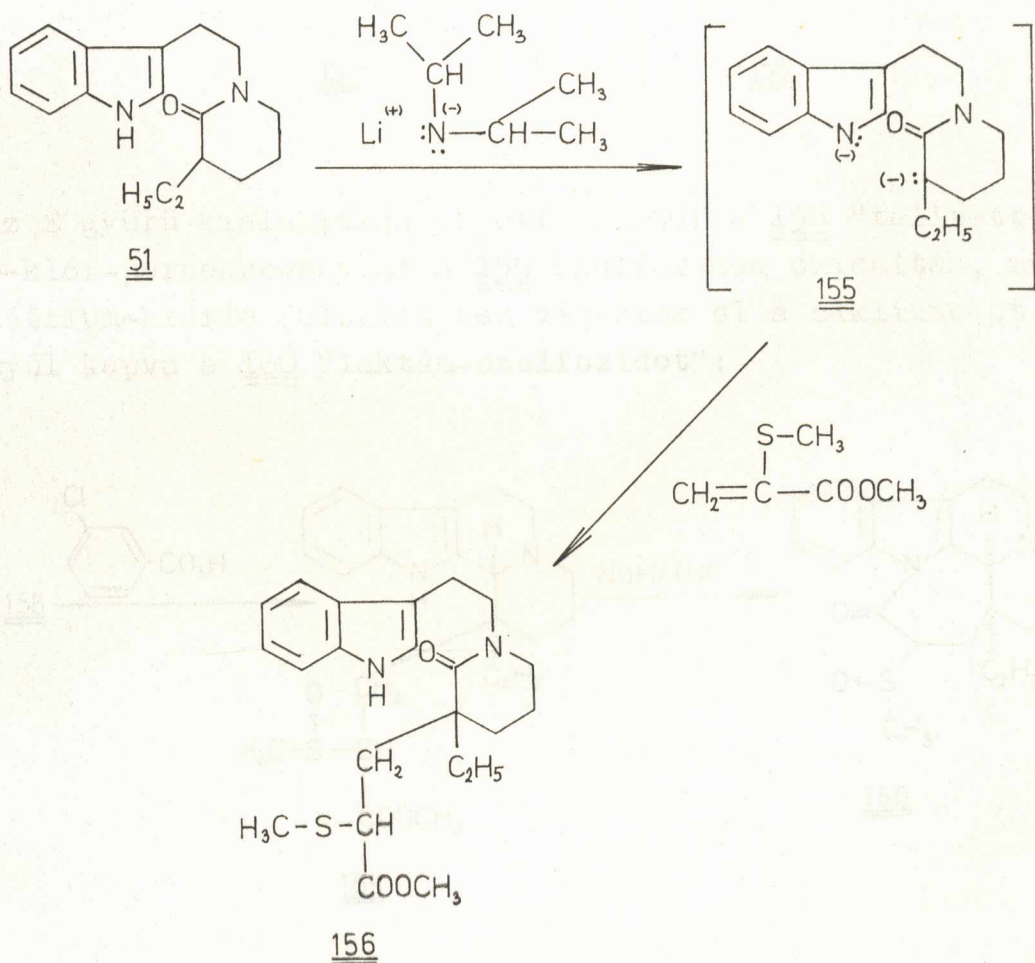
Az egyes lépések termékeit kromatográfiásan tisztítják, termelési adatok a szabadalomban nincsennek megadva.

R.H. Schlessinger és munkacsoportja /125/ terc.-butil-butilátból olyan valeriánsav származékot /154/ épít ki, amelyet triptaminnal /27/ reakcióba vive, az E. Wenkert és B. Wickberg /16/ által elsőként előállított 51 laktámot

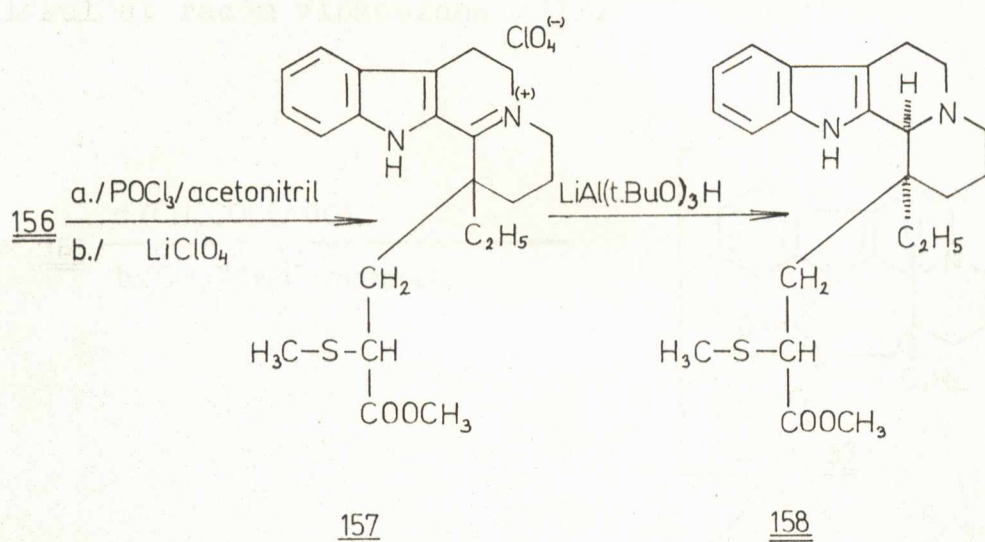
eredményezi:



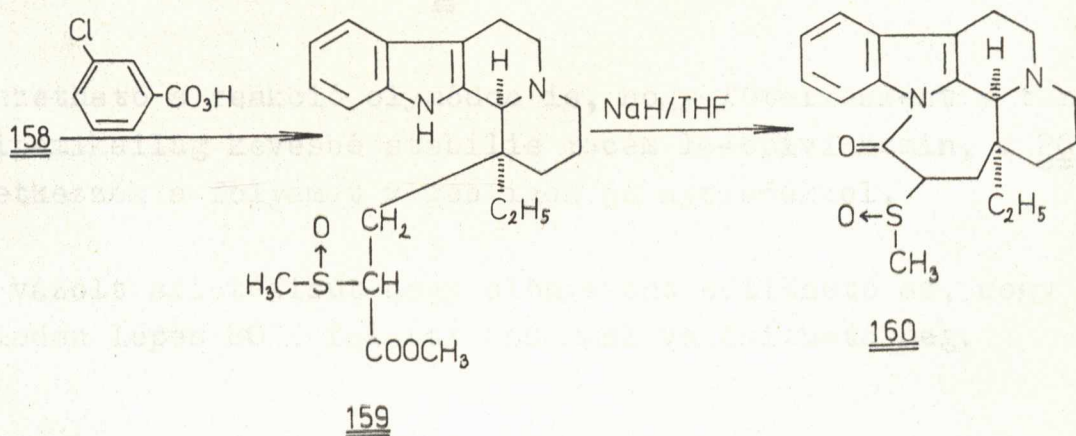
A triciklikus laktám /51/ -78 C°-on erős bázis jelenlétében "dianion"-t /155/ eredményez, aminek alkilezését a fenti hőmérsékleten metil-/2-metil-tio/-akriláttal valósítják meg:



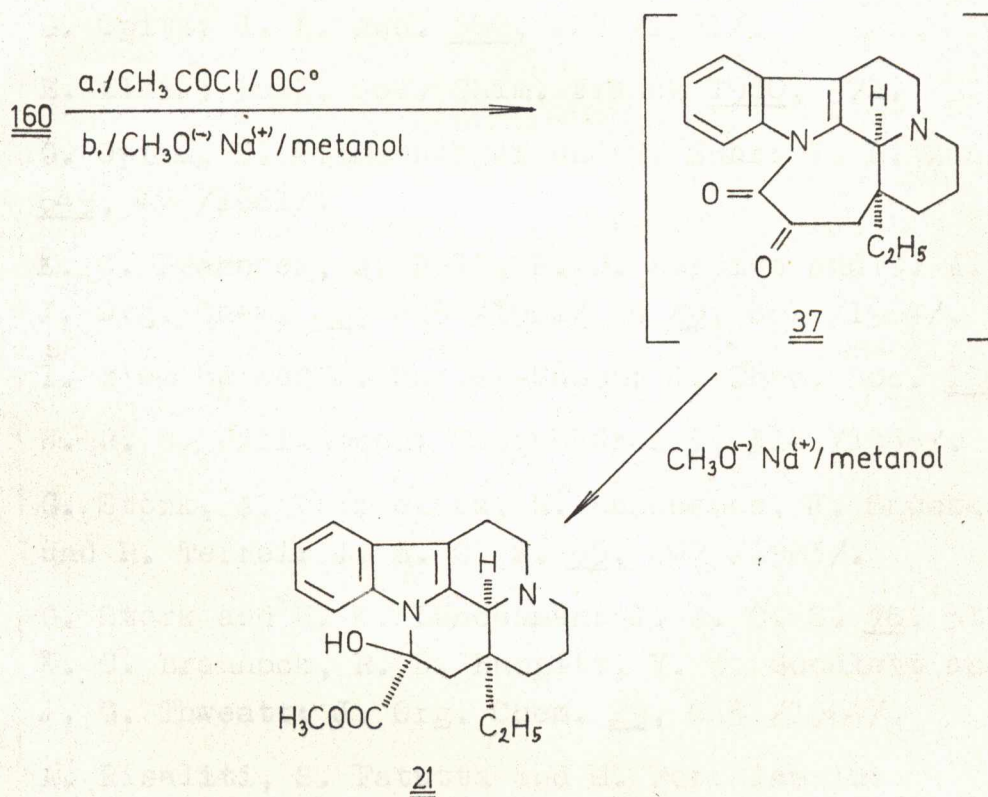
A 156 "laktám-észter" gyűrűzárását acetonitrilben foszforil-kloriddal vitelezik ki, a nyert 157 kinolizinium só sztereo-specifikus telítését tetrahydrofuranban litium-/tri-tercier-butoxi/-aluminium-hidriddel 0 °C-on oldották meg:



Az E gyűrű kialakítása végett először a 158 "telített-észtert" m-klór-perbenzoesavval a 159 szulfoxiddá oxidálták, majd nátrium-hidrid jelenlétében végezték el a ciklizációt, eredményül kapva a 160 "laktám-szulfoxidot":



A szintézis zárólépése a 160 "pentaciklusos szulfoxid" vinkaminná történő alakítása. A reakció komplikált, ugyanis első lépésben acetilkloriddal szulfónium sót hoznak létre, ami molekulán belüli átrendeződés, majd ezt követő ecetsav és metilmercaptán elimináció után alakul át a 37 dioxo származékká. A 37 közbelső termék pedig ismeretes módon /lásd: 77. irodalom/ alakul át racém vinkaminná /21/.



Vezethető a reakció oly módon is, hogy főtermékként a termodinamikailag kevésbé stabilis racém 14-epivinkamin, a 26 keletkezzék a folyamat végén igen jó nyeredéssel.

A vázolt szintézisút nagy előnyeként említhető az, hogy benne minden lépés 80 % feletti hozammal valósítható meg.

Irodalomjegyzék

1. G. Wittig and H. Blumenthal: Chem. Ber. 60, 1085 /1927/.
2. E. J. Stamhuis, W. Maas and H. Wynberg: J. Org. Chem. 30, 2160 /1965/.
3. A. G. Cook: Enamines synthesis, structure and reactions: 117 /Marcel Dekker New York and London: 1969/.
4. K. C. Brannock and R. D. Burpitt: J. Org. Chem. 26, 3576 /1961/.
5. G. Opitz: J. L. Ann. 650, 122 /1961/.
6. E. Elkik: Bull. Soc. Chim. France 1960, 972.
7. G. Opitz, H. Mildenberger und H. Suhr: J. L. Ann. 649, 47 /1961/.
8. K. C. Brannock, A. Bell, R. D. Burpitt and C. A. Kelly: J. Org. Chem. 26, 625 /1961/ és 29, 801 /1964/.
9. I. Fleming and J. Harley-Mason: J. Chem. Soc. 1964, 2165.
10. W. R. N. Williamson: Tetrahedron 3, 314 /1958/.
11. G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Smuszkowicz and R. Terrel: J. A. C. S. 85, 207 /1963/.
12. G. Stork and H. K. Landesman: J. A. C. S. 78, 5129 /1956/.
K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett and J. G. Thweatt: J. Org. Chem. 29, 813 /1964/.
13. A. Risaliti, S. Fatutta and M. Forchiassiu: Tetrahedron 23, 1451 /1967/.
14. K. C. Brannock, R. D. Burpitt and J. G. Thweatt: J. Org. Chem. 28, 1462 /1963/.
15. G. A. Berchtold and G. F. Uhling: J. Org. Chem. 28, 1459 /1963/.
16. E. Wenkert and B. Wickberg: J. A. C. S. 87, 1580 /1965/.
17. R. N. Schut, F. E. Ward and T. J. Leipzig: J. Org. Chem. 34, 330 /1969/.

18. Manfred Hesse: Indolalkaloide in Tabellen /1964/,
Ergänzungswerk /1968/ /Spring-Verlag Berlin-Heidelberg-
-New York/.
19. R. H. F. Manske: The Alkaloids VIII /1965/ és XI /1968/.
/Academic Press New York-London/.
20. H. K. Schnoes, A. L. Burlingone and K. Biemann:
T. H. L. 1962, 993.
21. M. F. Bartlett, W. I. Taylor and Raymont-Hamet: Compt.
rend. habd. Séances Acad. Sci. 249, 1259 /1959/.
22. M. F. Bartlett, R. Sklar, A. F. Smith and W. I. Taylor:
J. Org. Chem. 28, 2197 /1963/.
23. J. Mokřý, I. Kempřs and G. Spiteller: Coll. Czech. Comm.
32, 2523 /1967/.
24. M. F. Bartlett, W. I. Taylor: J. A. C. S. 82, 5941 /1960/.
25. J. Trojánek, Z. Kobličova and K. Blahá: Chem. and Ind.
1965, 1261.
26. M. Plat, D. D. Mahn, J. Le Men, M. M. Janot, H. Budzi-
kievicz, J. M. Wilson, L. J. Durham and C. Djerassi:
Bull. Soc. Chim. France 1962, 1082.
27. H. Budzikiewicz, C. Djerassi and D. H. Williams:
Structure Elucidation of Natural Products by Mass
Spectrometry Vol I: Alkaloids. /Holden-Day Inc.
San Francisco 1964/.
28. W. G. Kump und H. Schmid: Helv. Chim. Acta 44, 1503 /1961/.
29. M. P. Cava, S. K. Talapatra, K. Namura, J. A. Weisbach,
B. Douglas and E. C. Shoop: Chem. and Ind. 1963, 1242.
30. J. E. D. Barton, J. Harley-Mason und K. C. Yates:
T. H. L. 1965, 3669.
31. D. W. Thomas, H. Achenbach and K. Biemann: J. A. C. S.
88, 1537 /1966/.

32. K. Biemann und J. T. Watson: Monatshefte Chem. 96, 305 /1965/.
33. E. S. Zabolotnaya, A. S. Belikov, S. P. Ivashchenko und M. M. Molodozhnikov: Med. Prom. S. S. S. R. 18, 28 /1964/, C. A. 61, 9774 /1964/.
34. E. Wenkert: J. A. C. S. 84, 98 /1962/.
35. N. Neuss: Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, Ely Lilly and Company, Indianapolis 6, Indiana USA Ed. 1954-1962.
36. A. W. Sangster and K. L. Stuart: Chem. Reviews 65, 69 /1965/.
37. M. F. Bartlett and W. I. Taylor: T. H. L. 20, 20 /1959/.
38. J. Trojánek, O. Štrouf, J. Holubek and Z. Čekan: T. H. L. 1961, 702.
39. R. T. Major and J. E. Kholy: J. Org. Chem. 28, 591 /1963/.
40. J. Mokřý, I. Kempřis, O. Bauerová, J. Tomko and Š. Bauer: Experientia 17, 354 /1961/.
41. J. Mokřý und I. Kempřis: Lloydia 27, 428 /1964/.
42. O. Bauerová, J. Mokřý, I. Kempřis, Š. Bauer and J. Tomko: Chem. Zvesti 15, 523 /1961/.
43. J. Mokřý, I. Kempřis, P. Šefčovič und Š. Bauer: Coll. Czech. Chem. Comm. 28, 1309 /1963/.
44. J. Mokřý, I. Kempřis and P. Šefčovič: T. H. L. 1962, 433.
45. G. Spiteller: Massenspektrometrische Strukturanalyse organ. Verbindungen. /Verlag Chemie GmbH Weinheim 1966/.
46. J. E. D. Barton and J. Harley-Mason: Chem. Comm. 1965, 197 és 298.
47. W. I. Taylor: Lloydia 27, 368 /1964/.

48. Castaigne Albert R. J.: Ger. Offen 2, 302 821.
C. A. 79, 105 456 /1973/.
49. Martel Jacques, Costerousse Germain /ROUSSEL-UCLAF/
Ger. Offen 2, 200, 529 C. A. 77, 152432 /1972/.
50. M. P. Cava, S. K. Talapatra, K. Nomura, J. A. Weisbach,
B. Douglas and E. C. Sharp: Chem. and Ind. 1963, 1242.
51. W. Doeke und H. Meisel: Pharmazie 21, 444 /1966/.
52. J. Trojánek, O. Štrouf, J. Holubek und Z. Čekan: Coll.
Czeh. Chem. Comm. 29, 433 /1964/.
53. Clauder Ottó, Gesztes Lajosné: Hung. 157, 688
C. A. 74, 3765 /1971/.
54. Szántay Cs., Szabó L., Kalas Gy.: Eljárás vinkamon és
vinkanol előállítására. R. I. 484. Bejelentve: 1972.
szept. 6.
55. Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T.: Fr 1,586,697
C. A. 74, 53499 /1971/.
56. P. K. Yuldashev, V. M. Malikov és S. J. Yunusov:
Dokl. Akad. Nauk. Uzbek S.S.S.R. 1, 25 /1960/.
57. Z. Čekan, J. Trojánek and E. S. Zabolotnaja:
T. H. L. 18, 11 /1959/.
58. M. M. Janot, J. Le Men and C. Fan: Ann. Pharm. France
15, 513 /1957/.
59. P. K. Yuldashev: Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R. 1953, 188.
60. M. Plat, R. Lemay, J. Le Men, M. M. Janot, C. Djerassi
und H. Budzikievicz: Bull. Soc. Chim. France 1965, 2497.
61. N. R. Farnsworth: Diss. Abstracts 20, 3266 /1960/.
62. E. Schlittler und A. Furlenmeier: Helv. Chim. Acta 36,
2017 /1953/.
63. O. Štrouf and K. Kavková: Chem. Listy 56, 987 /1962/.

64. Szász K., Szporny L., Bittner E., Gyenes I., Hável E. és Morgó I.: M. K. F. 64, 296 /1958/.
65. W. Neczypor: Pharmazie 20, 735 /1965/.
66. J. Trojánek, K. Kavková, O. Štrouf and Z. Čekan: Coll. Czech. Chem. Comm. 26, 867 /1961/.
67. J. Mokřý, M. Shamma und H. E. Soyster: T. H. L. 1963, 999.
68. J. Trojánek, O. Štrouf, J. Holubek and Z. Čekan: T. H. L. 1961, 702.
69. J. Mokřý, I. Kempis, J. Suchy, P. Šefčovič and Z. Votický: Chem. Zvesti 16, 140 /1962/.
70. O. Clauder, K. Gesztes and K. Szász: T. H. L. 1962, 1147.
71. M. E. Kuehne: J. A. C. S. 86, 2946 /1964/, Lloydia 27, 435 /1964/.
72. M. E. Kuehne: U. S. 3,454,583. C. A. 71, 70789 /1969/.
73. K. H. Gibson and J. E. Saxton: Chem. Comm. 1969, 799, 1490.
74. Thal Claude, Thierry Severet, Henri-Philippe Husson et Pierre Potier: C. R. Acad. Sci. Ser. C. Paris 275, 1295 /1972/.
75. K. H. Gibson and J. E. Saxton: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1972, 2776.
76. Levy Jean, Le Men Jean /Omnium Chimique S. A./ Belg. 772,005 C. A. 77, 152 433 /1972/.
77. Warnant Julien, Farcilli Andre, Torounoff Edmond /ROUSSEL-UCLAF/. Ger. Offen 2, 115,718 C. A. 76, 34462 /1972/.
78. Levy Jean /Omnium Chimique S. A./ Belg. 763,730 C. A. 76, 127223 Belg. 761,628 C. A. 77, 19866 /1972/.

79. Cs. Szántay, L. Szabó, Gy. Kalaus und V. Simonidesz:
Ger. Offen 2,203,655 C. A. 77, 152435 /1972/.
80. Cs. Szántay, L. Szabó, Gy. Kalaus und V. Simonidesz:
Ger. Offen 2,222,186 C. A. 78, 30046 /1973/.
81. Cs. Szántay, L. Szabó, and Gy. Kalaus: T. H. L. 1973,
191.
82. Levy Jean /Omnium Chimique S. A./ Belg. 765,795 C. A.
77, 19865 /1972/ Ger. Offen 2,201,795 C. A. 77,
152490 /1972/.
83. Le Men, Jean Geroges, Levy Jean: Fr. Demande 2,108,947
C. A. 78, 43817 /1973/.
84. J. Mokřý und I. Kempřs: T. H. L. 1963, 1917.
85. J. Mokřý, I. Kempřs, J. Suchy, P. Šefčovič und Z.
Voticzky: Chem. Zvesti 17, 41 /1963/.
86. J. Trojánek, O. Štrouf, K. Kavková and Z. Čekan:
Chem. and Ind. 1961, 790.
87. J. Trojánek, O. Štrouf, K. Kavková and Z. Čekan:
Coll. Czech. Chem. Comm. 27, 2801 /1962/.
88. O. Štrouf und J. Trojánek: Coll. Czech. Chem. Comm.
29, 447 /1964/.
89. O. Štrouf and J. Trojánek: Chem. and Ind. 1962, 2037.
90. J. Holubek, O. Štrouf, J. Trojánek, A. K. Bose und
E. R. Malinowski: T. H. L. 1963, 897.
91. Hannort Jean, Levy Jean /Omnium Chimique S. A./
Belg. 765,427 C. A. 77, 19867 /1972/.
92. J. Trojánek, Z. Koblicová and K. Blahá: Coll. Czech.
Chem. Comm. 33, 2950 /1968/.
93. M. P. Cava, S. S. Tjoa, R. A. Ahmed and A. I. Da Rocha:
J. Org. Chem. 33, 1055 /1968/.

94. Kan-Fan Christiane, Besselicore Richard, Cave Adrien, Das Bhupesh C, Portier Pierre: C. R. Acad. Sci. Ser. C 272 1431 /1971/.
95. Potier Pierre, Kan-Fan Christiane: Fr. Demande 2,092,726 C. A. 77, 140399b.
96. Cave Andre, Bouguet Armand, Das Bhupesh: C. R. Acad. Sci. Ser. C. 272, 1367 /1971/.
97. Cave Andre: Fr. Demande: 2,093,039 C. A. 77, 140398 /1972/.
98. Raymond Hamet: Compt. Rend. Soc. Biol. 148, 1082 /1954/.
99. L. Szporny and K. Szasz: Arch. Exptl. Pathol. Pharmac. 236, 296 /1959/.
100. N. Aouroussean: Chemie Therapetique 1971, 221.
101. Cs. Szántay, L. Szabó, Gy. Kalaus, L. Novák and V. Simonidesz: 8th International Symposium on the chemistry of Natural Products /New Delhi, Febr. 1972/.
102. E. Hjelt: Chem. Ber. 29, 1855 /1896/.
103. F. B. Zienty and G. W. Steahly: J. A. C. S. 69, 715 /1947/.
104. S. M. McElvain and J. F. Vona: J. A. C. S. 71, 896 /1949/.
105. R. V. Stevens and M. P. Wentland: Chem. Comm. 1968, 1105.
106. E. Fischer und M. Bergmann: J. L. Ann. 398, 120 /1913/.
107. Atta-ur-Rahman: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1972, 731.
108. D. Martin, A. Weise und H. J. Niclas: Angew. Chem. 79, 340 /1967/.
109. I. M. Hunsberger and J. M. Tien: Chem. and Ind. 1959, 88.
110. C. S. Marvel and J. C. Cowan: J. A. C. S. 61, 3156 /1939/.

111. Clauder O., Gesztes Lajosné, Szász K.: Hung. 151,295.
C. A. 60, 14558d.
112. B. C. C. Cantello, J. M. Meller: T. H. L. 1968, 5179.
113. J. Wolinsky, R. Novak and R. Vasileff: J. Org. Chem. 29, 3596 /1964/.
114. M. Fétizon and M. Golfier: Compt. rend. Sc. /C/ 267, 900 /1968/.
115. M. Fétizon, M. Golfier and P. Mourgues: T. H. L. 1972, 4445.
116. P. L. De Benneville and J. H. Macartney: J. A. C. S. 72, 3073 /1950/.
117. N. J. Leonard, P. D. Thomas and V. W. Gash: J. A. C. S. 77, 1552 /1955/.
118. R. A. Egli: Helv. Chim. Acta 53, 47 /1970/.
119. F. L. Weisenborn and P. A. Diassi: J. A. C. S. 78, 2022 /1956/.
120. A. J. Gaskell and J. A. Joule: Tetrahedron 23, 4053 /1967/.
121. G. Lardelli, V. Lamberti, W. T. Weller and A. P. de Jonge: Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 86, 481 /1967/.
122. Pfäffli Paul Arlesheim, Hauth Hartmut, Oppolzer Wolfgang, Wenger Roland: Ger. Offen. 2,314,876.
C. A. 80, 37353v /1974/.
123. Martel Jacques, Costerousse Germain /ROUSSEL-UCLAF/:
Fr. Demande 2,179,619 C. A. 80, 108736k /1974/.
124. Martel Jacques, Costerousse Germain /ROUSSEL-UCLAF/:
Fr. Demande 2,179,620 C. A. 80, 108735j /1974/.
125. J. L. Herrmann, R. J. Cregge, J. E. Richman, C. L. Semmelhack and R. H. Schlessinger: J. A. C. S. 96, 3702 /1974/.